



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**PREPARACIÓN Y REORDENAMIENTO
DEL MESILATO DE PINENOL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

LUIS MENDOZA LEYVA

ASESOR:

D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN

CO-ASESOR

M.C. GERARDO MORÁN LÓPEZ

MORELIA, MICHOACÁN. 12/2015

Agradezco a la **Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo** y al **Programa de Fortalecimiento para Cuerpos Académicos en Formación SEP-PROMEP** (UMSNH-CA-230, IDCA11176), por el apoyo económico otorgado para el desarrollo de este proyecto.

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE QUÍMICA
ORGÁNICA Y DE PRODUCTOS NATURALES DEL INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES QUÍMICO-BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD
MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO, BAJO LA DIRECCIÓN DE LA
D.C. LUISA URANIA ROMÁN MARÍN Y EL M.C. GERARDO MORÁN LÓPEZ.**

Parte de este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

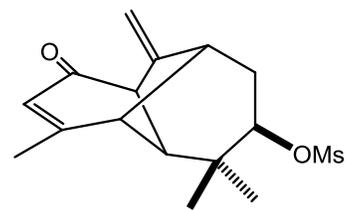
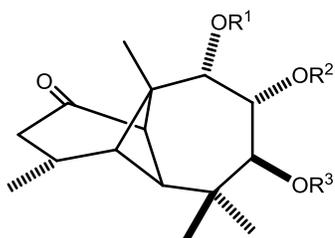
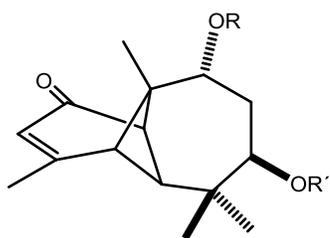
1. "Optimización de la reducción selectiva con borohidruro de sodio de un aldehído derivado del pinenaldehído". Luis Mendoza Leyva, D.C. Luisa Urania Román Marín, M.C. Gerardo Morán López. Presentado en el XIX Congreso Nacional del Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico. Celebrado del 20 al 23 de agosto del 2014, Nuevo Vallarta, Nayarit.
2. "Reducción con borohidruro de sodio del pinenaldehído". Luis Mendoza Leyva, D.C. Luisa Urania Román Marín. Presentado en el 3er Verano Nicolaita de Investigación. Celebrado del 27 al 29 de agosto del 2014, Morelia, Michoacán.
3. "Reordenamiento del mesilato de pinenol en medio alcalino". Luisa Urania Román Marín, Luis Mendoza Leyva, Gerardo Morán López, Julio Cesar Ontiveros Rodríguez, Juan Diego Hernández Hernández. Presentado en la 11a. Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales "Dr. Manuel Jiménez Estrada". Celebrado Del 20 al 22 de Mayo del 2015, San Carlos, Sonora.
4. "Reacción del mesilato de pinenol en medio alcalino". Luis Mendoza Leyva, D.C. Luisa Urania Román Marín, M.C. Gerardo Morán López. Presentado en el XX Congreso Nacional del Verano de la Investigación Científica y Tecnológica del Pacífico. Celebrado del 21 al 24 de agosto del 2015, Nuevo Vallarta, Nayarit.

CONTENIDO

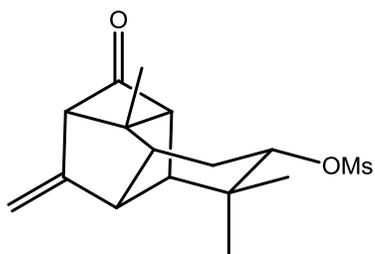
| | |
|---|-----------|
| RESUMEN DE ESTRUCTURAS..... | I |
| GLOSARIO | II |
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| ANTECEDENTES | 6 |
| OBJETIVO..... | 11 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 11 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 13 |
| CONCLUSIONES..... | 36 |
| SECUENCIA DE REACCIONES REALIZADAS EN EL PRESENTE TRABAJO..... | 37 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 38 |
| Generalidades | 38 |
| Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendiolona..... | 39 |
| Obtención de la longipinendiolona 1 | 39 |
| Preparación del monotosilato de diol 1a | 40 |
| Reacción de retroPrins en el monotosilato de diol 1a para obtener el pinaldehído 6 | 41 |
| Reducción selectiva del pinaldehído 6 con NaBH ₄ para obtener el pinenol 7 | 41 |
| Ensayo 1..... | 41 |
| Ensayo 2..... | 42 |
| Ensayo 3..... | 43 |
| Ensayo 4..... | 43 |

| | |
|--|-----------|
| Reducción selectiva y condiciones óptimas de reacción para la obtención del pinenol 7 | 43 |
| Tratamiento del pinenol 7 con ácido <i>p</i> -toluensulfónico en las condiciones reportadas. | 44 |
| Ensayo 1..... | 44 |
| Ensayo 2..... | 44 |
| Preparación del acetato de pinenol 7a | 45 |
| Preparación del mesilato de pinenol 8 | 45 |
| Búsqueda de condiciones en medio alcalino para promover el reordenamiento del mesilato de pinenol 8 | 46 |
| Ensayo 1..... | 46 |
| Ensayo 2..... | 47 |
| Ensayo 3..... | 47 |
| Condiciones alcalinas óptimas para la obtención del triciclo 12 | 48 |
| ANEXOS | 49 |
| ESPECTROS DE RMN E IR | 49 |
| Tabla 1 | 50 |
| Tabla 2 | 51 |
| BIBLIOGRAFÍA | 60 |

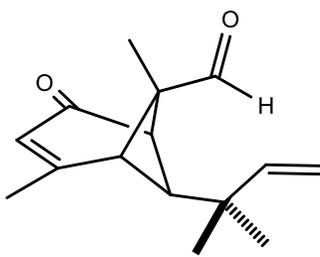
RESUMEN DE ESTRUCTURAS



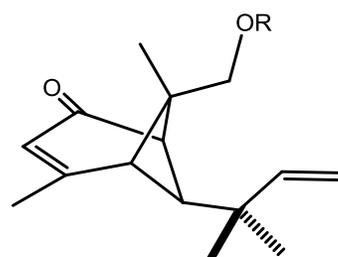
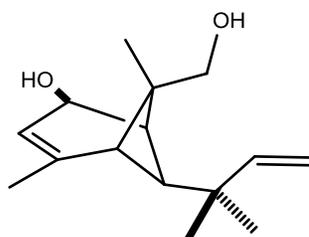
4

1. $R = R' = OH$ 1a. $R = OH, R' = OTs$ 3. $R = R' = Ms$ Ésteres. $R = \text{ó} \neq R' = \text{Ang, Tigl, Sen, Ac, etc.}$ 2. $R^1 = H; R^2 = R^3 = \text{Ang.}$ 2a. $R^1 = Ms; R^2 = R^3 = \text{Ang.}$ 

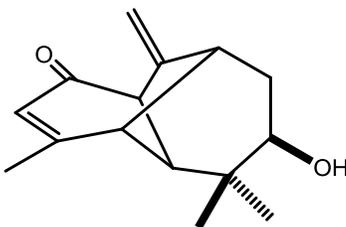
5



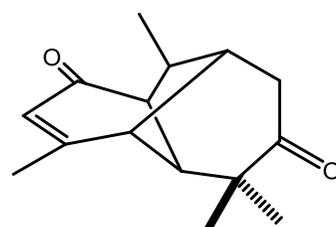
6

7. $R = H$ 7a. $R = \text{Ac}$ 8. $R = Ms$ 

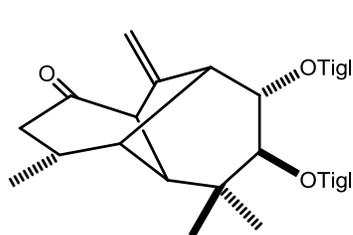
7b



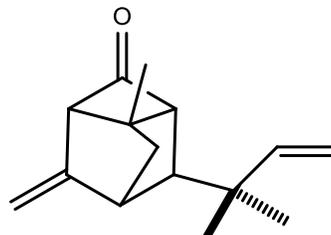
9



10



11



12

GLOSARIO

| | |
|-------------------|---|
| AcOEt | Acetato de Etilo |
| °C | Grados Celsius |
| Ac | Acetilo |
| Ang | Angeloilo |
| ATR | Reflexión Total Atenuada |
| CHCl ₃ | Cloroformo |
| COSY | Espectroscopia de Correlación Homonuclear H-H |
| δ | Desplazamiento Químico |
| d | Doble |
| dd | Doble de dobles |
| ddd | Doble de doble de dobles |
| DEPT | Mejora sin Distorsión por Transferencia de Polarización |
| EIMS | Espectrometría de Masa por Impacto Electrónico |
| eq | Equivalente químico |
| Esq. | Esquema |
| FT-IR | Infrarrojo con Transformadas de Fourier |
| g | Gramos |
| h | Horas |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| HETCOR | Correlación Heteronuclear H-C |
| HMBC | Correlación Heteronuclear a Múltiples Enlaces |
| IR | Espectroscopia Infrarroja |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| kg | Kilogramos |
| KOH | Hidróxido de potasio |
| m | Múltiple |
| MeOH | Metanol |
| mg | Miligramos |
| MHz | Megahertz |
| min | Minuto |
| mL | Mililitro |
| MsCl | Cloruro de mesilo, cloruro de metansulfonilo |
| NaBH ₄ | Borohidruro de sodio |

| | |
|--------------------|---|
| NaHCO ₃ | Bicarbonato de sodio |
| NaSO ₄ | Sulfato de sodio |
| NOESY | Espectroscopia del Efecto Overhauser Nuclear |
| p.f. | Punto de fusión |
| ppm | Partes por millón |
| <i>p</i> -TsOH | Ácido <i>p</i> -toluensulfónico |
| Py | Piridina |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| s | Simple |
| Sen | Senecioilo |
| t | Triple |
| THF | Tetrahidrofurano |
| Tigl | Tigloilo |
| TMS | Tetrametilsilano |
| <i>p</i> -TsCl | Cloruro de tosilo, Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo |
| ZnSe | Selenuro de Zinc |
| Φ | Benceno |

RESUMEN

Se establecieron las condiciones de reacción óptimas para la reducción selectiva del carbonilo aldehídico de **6** para generar el pinenol **7**, del cual se obtuvieron cristales adecuados para análisis por difracción de rayos-X. Se obtuvo y caracterizó el pinendiol **7b**, como producto de la reducción de ambos carbonilos de **6**.

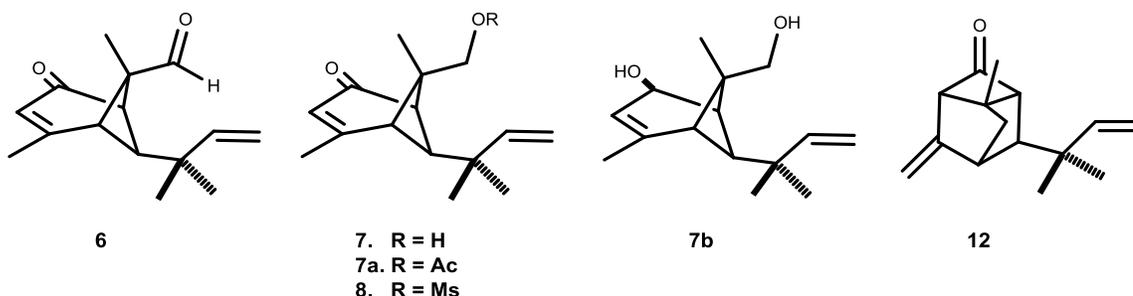
Se sometió el pinenol **7** a condiciones de reordenamiento empleando *p*-TsOH-benceno en diferentes concentraciones y tiempos de reacción, sin embargo éste no reaccionó.

En la obtención de derivados de **7**, se preparó el acetato de pinenol **7a** en condiciones estándar de acetilación; anhídrido acético en piridina, así como su derivado mesilado **8** al tratarlo con MsCl en Piridina.

Este último fue sometido a las siguientes condiciones de reordenamiento:

- El tratamiento térmico no procedió recuperándose la materia prima.
- Se establecieron las condiciones de reacción en medio alcalino por escalamiento concentración/tiempo, generando el producto de reordenamiento molecular **12**.

De todos los compuestos se obtuvieron sus propiedades físicas y se caracterizaron por sus datos espectroscópicos de RMN en una y dos dimensiones así como su espectroscopía infrarroja principalmente.



Palabras clave: reordenamiento molecular, pinenol, triciclo, selectivo.

ABSTRACT

Optimal reaction conditions for the selective reduction of aldehyde carbonyl of **6** to generate pinenol **7** were established. Crystals suitable for X-ray analysis diffraction were obtained. Pinendiol **7b** was obtained and characterized as a product of the reduction of both carbonyls of **6**.

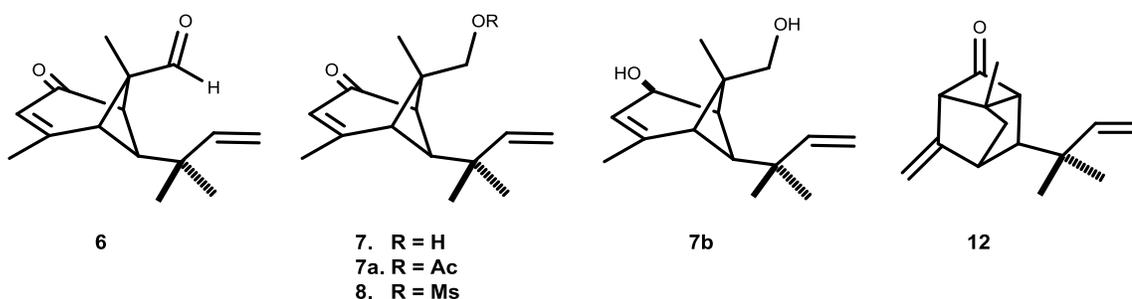
The pinenol **7** was underwent rearrangement conditions using *p*-TsOH-MeOH in different concentrations and reactions times, however it did not react.

For getting some derivatives of **7**, pinenol acetate **7a** was prepared under acetylation standard conditions: acetic anhydride in pyridine, as well as its mesylated derivative **8** with MsCl in pyridine.

The last one **8** was underwent to the next rearrangement conditions:

- Heat treatment did not proceeded, recovering raw material instead.
- Alkaline media reaction conditions by concentration/time scaling, yielding molecular rearrangement product **12** were established.

To all compounds, their physical properties were obtained and by its NMR spectroscopic data in one and two dimensions were characterized, as well as infrared spectroscopic mainly.

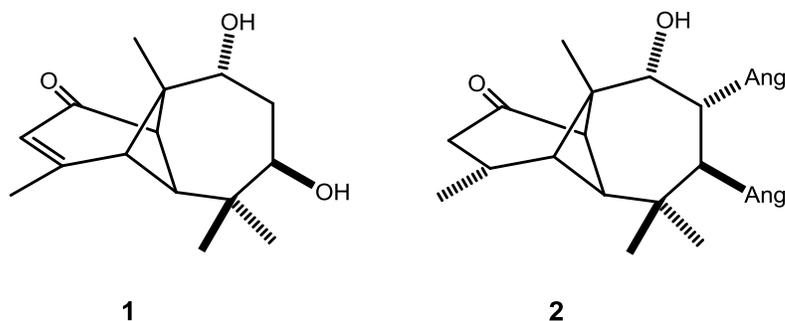


Keywords: rearrangement molecular, pinenol, tricycle, selective.

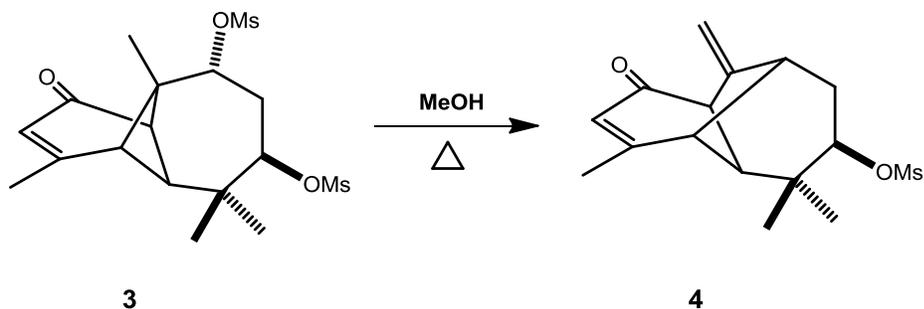
INTRODUCCIÓN

Los reordenamientos moleculares son reacciones que modifican el esqueleto base de la molécula, estos cambios pertenecen a la clase de reacciones denominadas también transposiciones y pueden ser de varios tipos. Específicamente las de Wagner-Meerwein implican carbocationes y migraciones de un grupo alquilo, arilo o hidruro los cuales se desplazan de un carbono a otro vecino. Las migraciones de grupos alquilo ocurren con la finalidad de formar carbocationes más estables a partir de menos estables, como por ejemplo: carbocationes terciarios a partir de secundarios o secundarios a partir de primarios; así como para pasar de ciclos tensionados a menos tensionados.¹

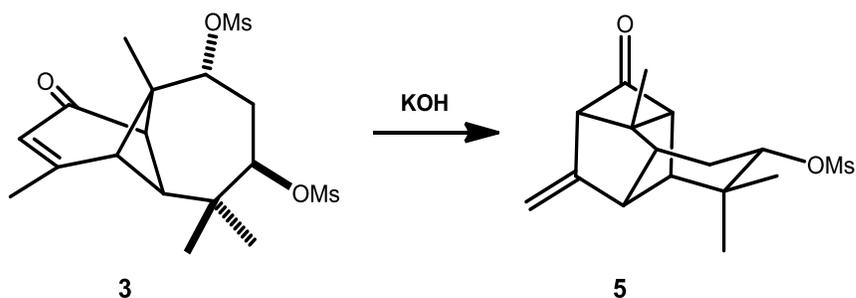
Los derivados del longipineno aislados de *Stevia*, como son la longipinendiolona **1** proveniente de la *Stevia salicifolia* y la rasteviona **2** aislada de la *Stevia serrata* Cav., son sesquiterpenos tricíclicos que fácilmente se transponen. Esto es debido a que en la parte central de la molécula existe un ciclo de cuatro carbonos confiriéndole tensión a la molécula, así como un grupo oxhidrilo en el carbono adyacente a este ciclo, el cual en medio ácido se puede convertir en un buen grupo saliente.



En derivados análogos de la longipinendiolona **1**, como lo es el dimesilato **3**, en el que ya existe un buen grupo saliente en C-9, la transposición hacia el ciclo de siete puede ocurrir por simple calentamiento para formar el morelieno mesilato **4**.²



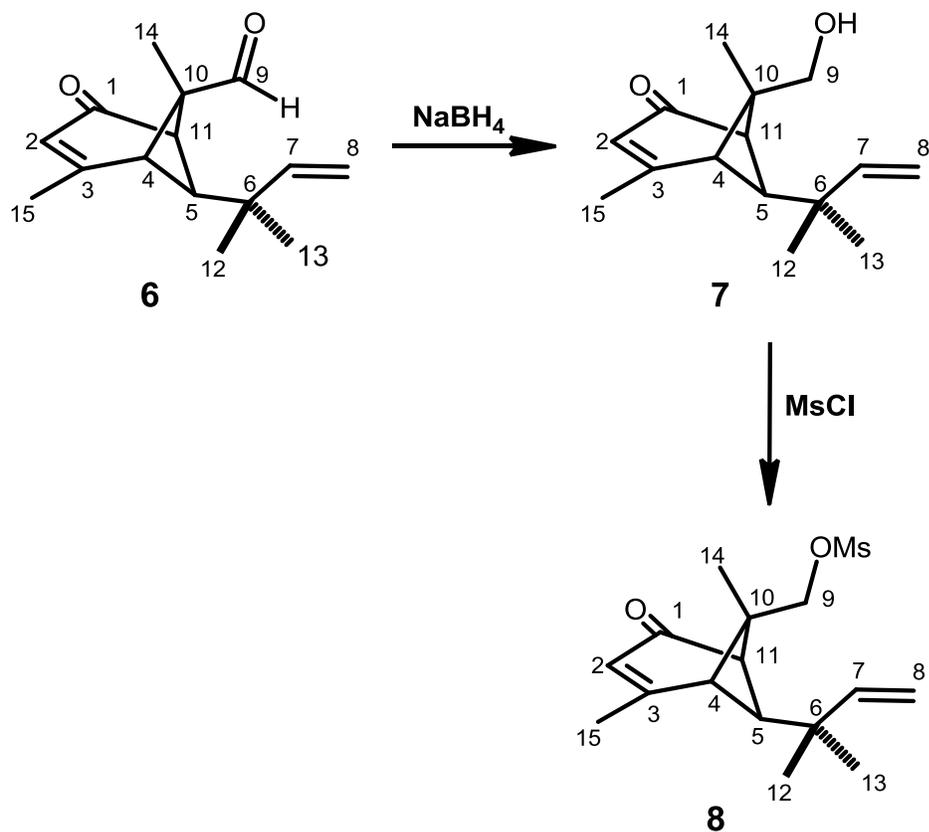
Por otro lado, el dimesilato **3** se puede transponer en medio alcalino para generar el sesquiterpeno tetracíclico **5**.³ Desde luego, en este reordenamiento además de la eliminación del grupo mesilato en C-9, hay participación del doble enlace del ciclo de seis.



Por otra parte, el aldehído **6** es un sesquiterpeno bicíclico cercano a la longipinendiolona **1** en el que ha ocurrido apertura del ciclo de siete manteniéndose el anillo del ciclo de seis y el ciclo de cuatro átomos de carbono. Para que este pinenaldehído **6** fuera candidato a experimentar reacciones de reordenamiento, habría que transformar el grupo aldehído, adyacente al ciclobutano, a oxhidrilo o mesilo para promover su transposición en medio ácido o en medio alcalino, respectivamente.

En base a lo anterior, en el presente trabajo nos propusimos obtener el pinenol **7** y explorar su comportamiento químico en medio ácido, como en el caso de la longipinendiolona **1** y de la rasteviona **2**. A su vez, se procedió a transformar el pinenol **7**, en su derivado mesilado **8** (Esq. 1) en el que el éster

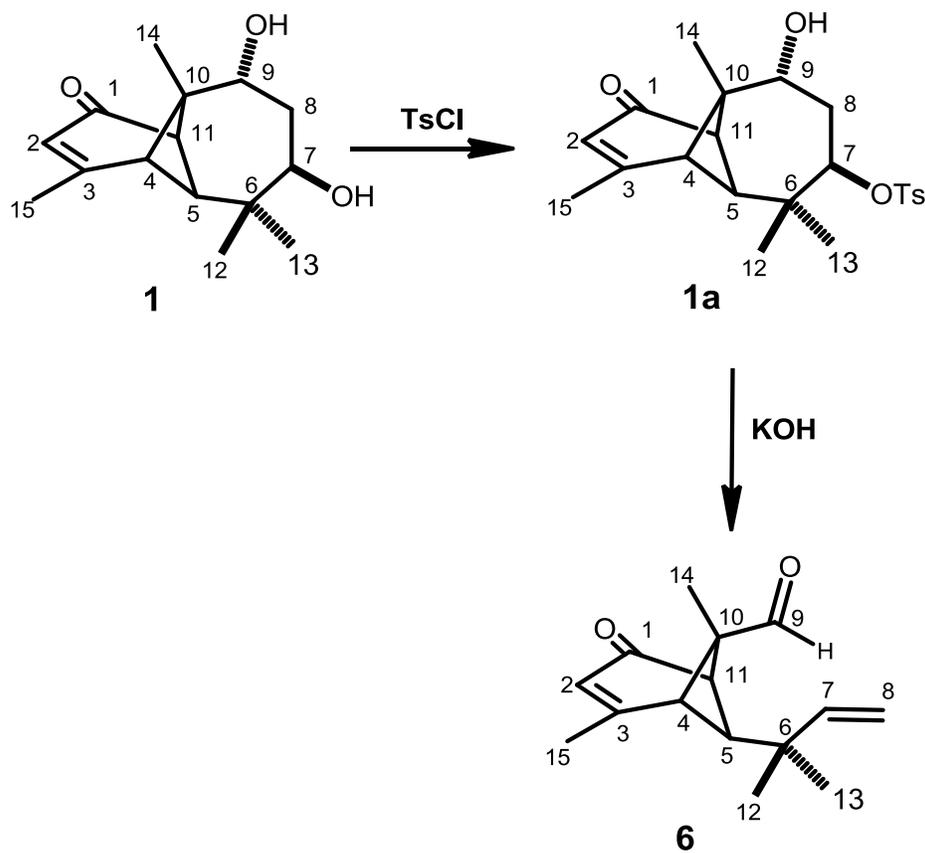
sulfónico, siendo un buen grupo saliente, en condiciones alcalinas propiciaría su reordenamiento molecular.



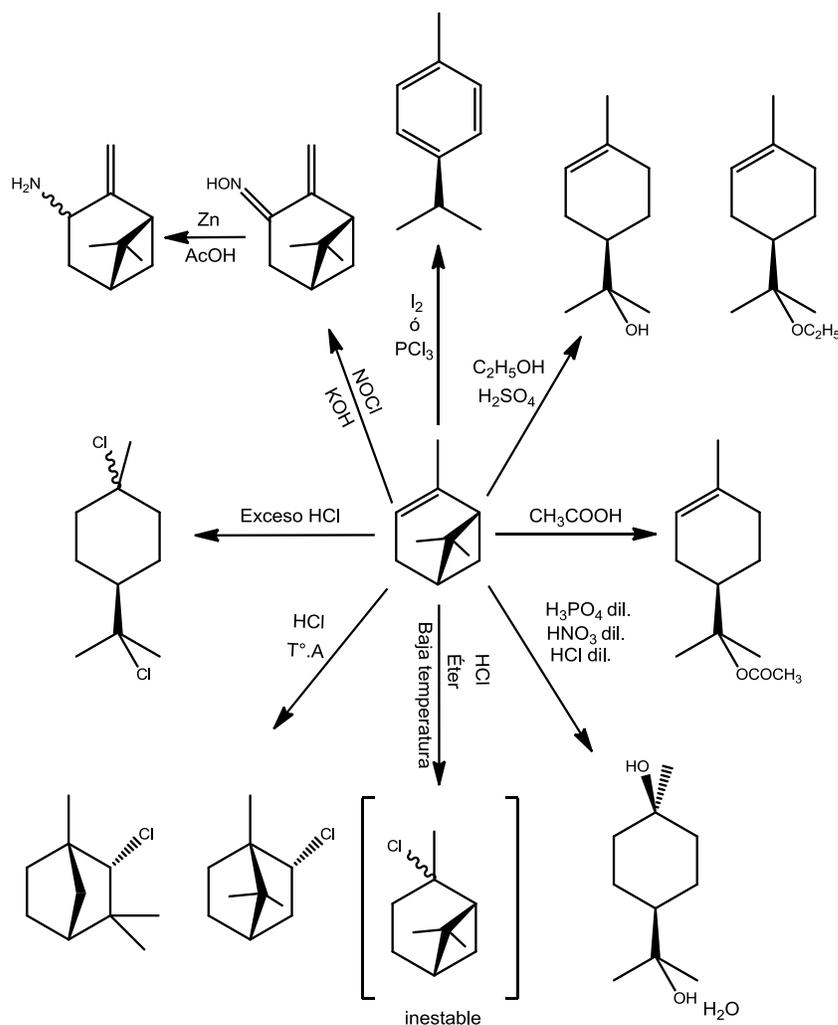
Esquema 1. Secuencia de reacciones para obtener el mesilato de pinenol **8**.

ANTECEDENTES

La longipinendiolona **1** es un sesquiterpeno tricíclico obtenido por hidrólisis alcalina del extracto hexánico de las raíces de *Stevia salicifolia* cuya estructura carbonada consta de un ciclo de cuatro, seis y siete carbonos, dicha estructura presenta alta reactividad debido a la tensión anular del ciclo de cuatro miembros, además de que presenta un carbonilo de cetona en C-1 y una insaturación en C-2=C-3 que forma parte del sistema α,β -insaturado del ciclohexeno; con hidroxilos en C-7 y C-9 en orientaciones *cuasi*-ecuatorial y *cuasi*-axial respectivamente, por lo que lo hace candidato para la tosilación selectiva en C-7 y generar el monotosilato de diol **1a**; el cual, en condiciones alcalinas produce la apertura del anillo de siete miembros y se transforma al pinaldehído **6**, adoptando el esqueleto carbonado del α -pineno.



El α -pineno es un monoterpeno bicíclico que se encuentra ampliamente distribuido en los aceites esenciales de las coníferas y es el principal constituyente de la trementina, por ende su nombre hace alusión a diferentes especies de pinos donde se extrae.⁴ Su estructura base es un biciclo [3.1.1] y contiene un ciclo de cuatro miembros, este último le otorga alta reactividad al sistema y genera intermediarios de naturaleza carbocatiónica, los cuales experimentan reordenamientos tipo Wagner-Meerwein (Esq. 2).⁵

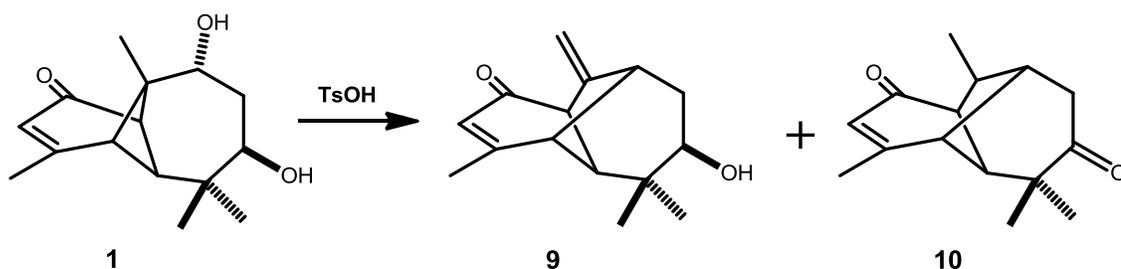


Esquema 2. Reactividad del α -pineno.

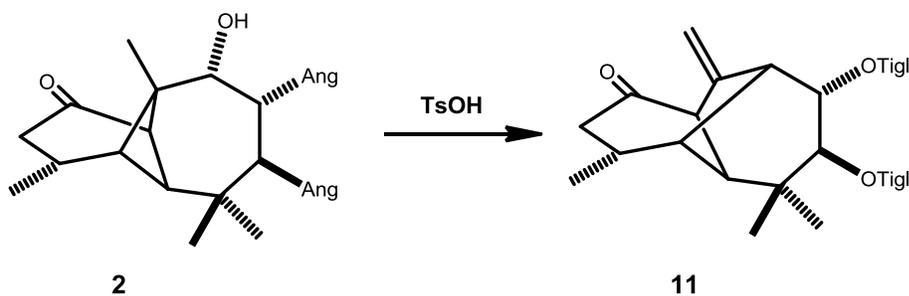
Ahora bien el pinenol **7**, producto de la reducción selectiva del carbonilo en C-9 del pinaldehído **6**, presenta una estructura carbonada que corresponde al α -pineno, pero funcionalizado. Sin embargo, éste último

presenta diferencias claves que son de alta relevancia química como lo es el sistema carbonilo α,β -insaturado, o bien como carbonilo de cetona, un hidroxilo en C-9, y dos insaturaciones en C-2=C-3 y C-7=C-8, características que abren un panorama amplio para investigar la reactividad de este tipo de compuestos.

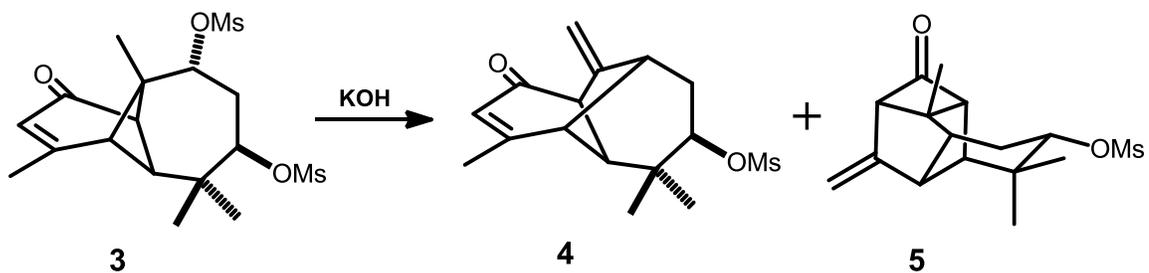
En la literatura se encuentra descrito que la longipinendiolona **1** por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico da como producto de transposición la enolona **9** y la diona **10**.⁶



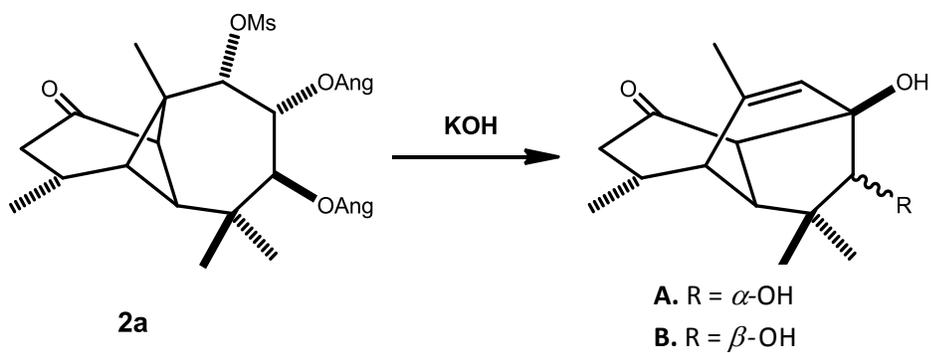
Mientras que la rasteviona **2** en las mismas condiciones de reacción genera como producto al morelieno **11**.⁷

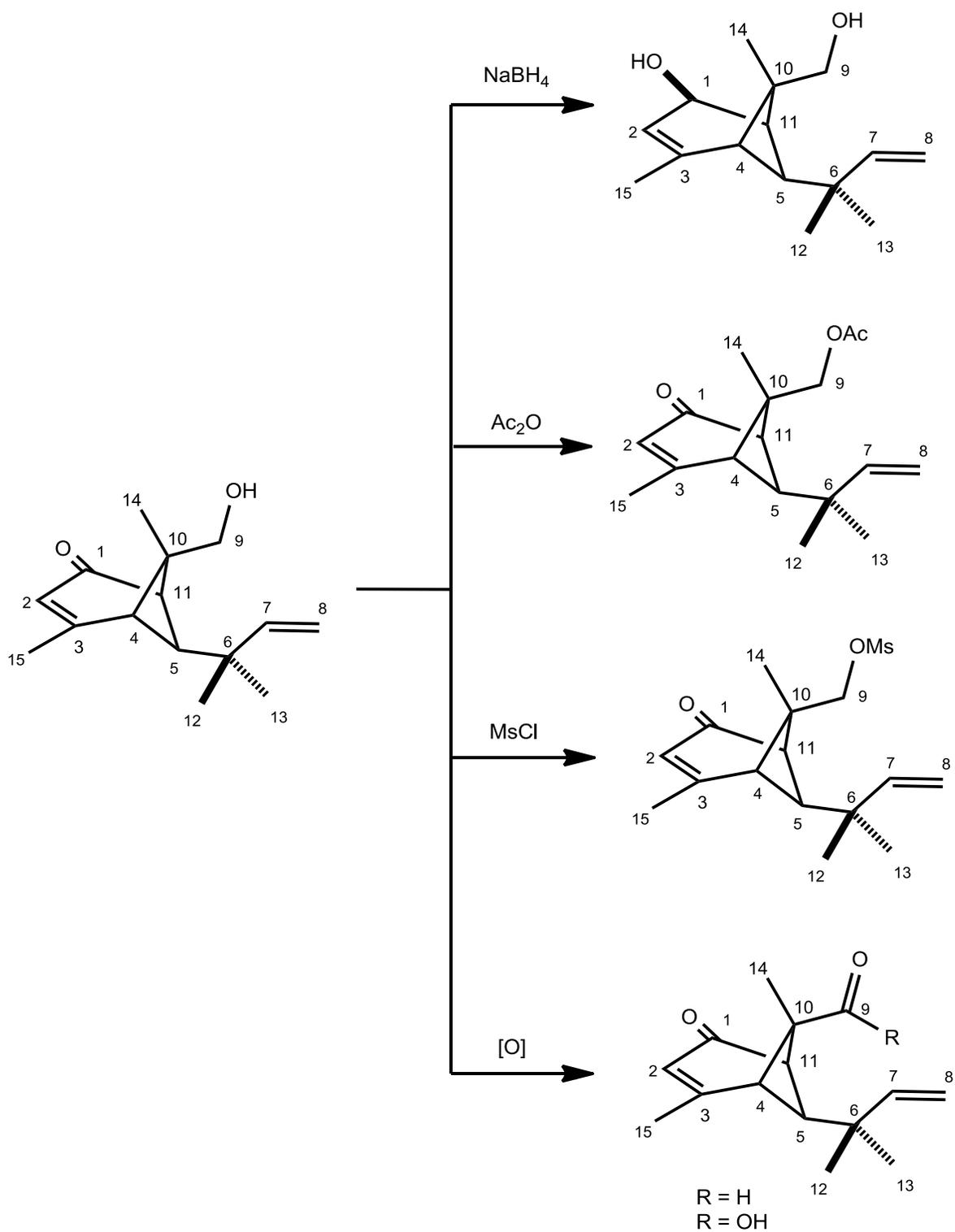


En este orden de ideas, también se reporta que el dimesilato de diol **3** por simple tratamiento térmico genera el morelieno **4** y en condiciones alcalinas también genera **4**, más el tetraciclo **5** donde se pone de manifiesto la relevancia del carbonilo α,β -insaturado.²



Por último, el mesilato de rasteviona **2a** también en condiciones alcalinas genera los arteaganos epímeros **A** y **B**.^{8,9}



Reactividad del pinenol **7**.¹⁰

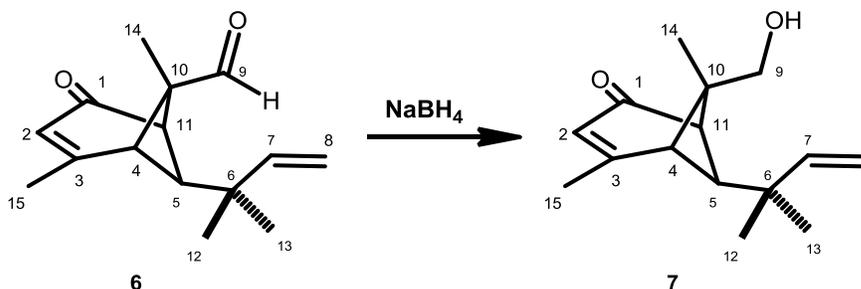
OBJETIVO

A partir del pinenaldehído **6** generar el pinenol **7** y tratarlo con *p*-TsOH. Preparar el mesilato de pinenol **8** para promover su reordenamiento molecular mediante tratamiento térmico y alcalino; por otro lado, obtener el acetato derivado **7a**.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Reducción selectiva del pinenaldehído **6**.

Para llevar a cabo la reducción selectiva del grupo carbonilo en C-9 en el aldehído **6**, sin afectar el carbonilo en C-1, se empleará un agente reductor suave como el NaBH₄. De esta manera se pretende obtener el pinenol **7**.

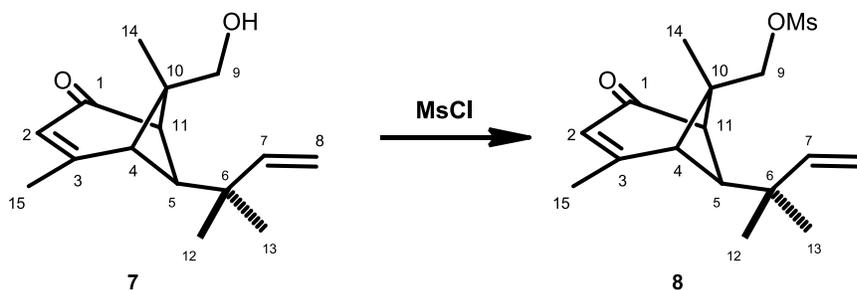


2. Preparación del acetato de pinenol **7a**.

El derivado **7** se someterá a condiciones estándar de acetilación, esto es: Ac₂O/Py en baño de vapor donde se espera obtener el acetato **7a**.

3. Preparación del mesilato de pinenol **8**.

Partiendo del alcohol primario **7** se preparará el mesilato de pinenol **8** empleando cloruro de metansulfonilo y piridina. La reacción se efectuará a 4 °C durante 24 h.



4. Reordenamiento del mesilato de pinenol **8**.

El mesilato **8** se someterá a condiciones de reordenamiento molecular empleado KOH y metanol como disolvente.

Todos los compuestos obtenidos se caracterizarán por RMN en una y dos dimensiones, por espectroscopia infrarroja y otras técnicas espectroscópicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El extracto hexánico obtenido de la raíz de *Stevia salicifolia* está compuesto de una mezcla de diésteres, los cuales fueron sometidos a hidrólisis alcalina y como producto se obtuvo la longipinendiolona **1** en forma de polvo blanco con un p.f. de 182-184 °C. En su espectro de RMN-¹H (Fig. 1) se observó una señal cuádruple ($J = 1.5$ Hz) para el hidrógeno vinílico H-2 en δ 5.78 el cual presenta acoplamiento alílico con el metilo vinílico Me-15 en δ 2.04 (d, $J = 1.5$ Hz), en δ 3.93 y δ 3.86 se observaron una señal doble de dobles ($J = 12.5, 1.7$ Hz) y una triple ($J = 3.5$ Hz) pertenecientes a los hidrógenos base de alcohol H-7 y H-9, respectivamente; las señales características del sistema de longipineno H-11, H-4 y H-5 se observaron en δ 3.02 (d, $J = 6.7$ Hz), δ 2.56 (d, $J = 6.7$ Hz) y δ 2.28 (s), respectivamente. El H-8 α se observó en δ 2.26 (ddd, $J = 14.8, 12.5, 3.5$ Hz) y H-8 β en δ 1.91 (ddd, $J = 14.8, 3.5, 1.7$ Hz). Hacia campo alto en δ 1.10, δ 0.98 y δ 0.95 se observaron señales simples que integran para tres protones cada una, correspondientes a los metilos Me-12, Me-13 y Me-14 en ese orden.

En su espectro de IR se observó una banda ancha e intensa en 3307 cm⁻¹ para los hidroxilos en C-7 y C-9, en 1666 cm⁻¹ se observó la banda para el carbonilo α,β -insaturado presente en el ciclohexeno, y en 1022 cm⁻¹ se observó la banda para el C-2=C-3, lo cual corrobora la estructura propuesta.

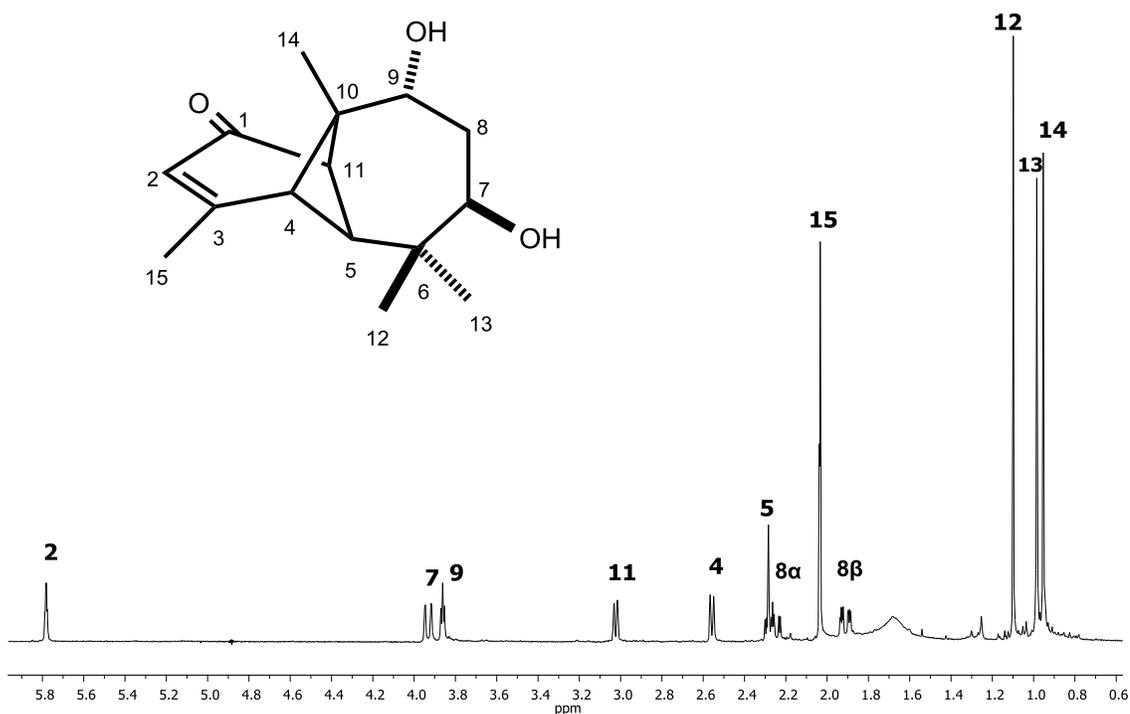


Figura 1. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz de la longipinendiolona **1**.

Enseguida, la longipinendiolona **1** se monotosiló selectivamente en el hidroxilo de C-7 con cloruro de tosilo mediante una reacción de esterificación, a pesar de que ambos grupos hidroxilo ocupan una posición neopentílica, la orientación *cuasi*-ecuatorial presente en C-7 es más reactiva que la orientación *cuasi*-axial del C-9 por lo que controlando las condiciones de reacción se obtiene únicamente el monotosilato de diol **8**¹¹ como cristales ligeramente amarillos de p.f. 158-160 °C. En su espectro de RMN-¹H (Fig. 2) se observaron en δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz) y δ 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz) señales que integran para dos protones correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático H-2', H-6' y H-3', H-5' respectivamente, en δ 5.75 se observó una señal cuádruple ($J = 1.47$ Hz) correspondiente al hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo Me-15 en δ 2.01 (d, $J = 1.47$ Hz), en δ 4.69 ($J = 12.0, 1.6$ Hz) se observó una señal doble de dobles del protón H-7 base de tosilo, ahora desplazado a campo bajo aproximadamente 0.76 ppm con respecto a la base de hidroxilo H-7 de **1**

debido a la presencia del éster sulfónico. Los hidrógenos metilénicos H-8 α y H-8 β se observaron en δ 2.36 (ddd, $J = 14.6, 12.0, 2.7$ Hz) y δ 2.23 (ddd, $J = 14.6, 4.3, 1.6$ Hz) respectivamente; en δ 3.87 se observó una señal simple ancha correspondiente al hidrógeno base de alcohol H-9, en δ 2.95 como una señal doble ($J = 6.4$ Hz) atribuida a H-11 que se acopla con el hidrógeno H-4 en δ 2.53 (d, $J = 6.4$ Hz), en δ 2.45 se observó una señal simple que integra para tres protones perteneciente al metilo del grupo tosilo Me(Ts), en δ 2.18 se observó una señal simple del hidrógeno H-5 y hacia campo alto se observaron tres señales simples en δ 1.08, δ 0.96 y δ 0.57 que integran para tres protones cada una, correspondientes a los metilos Me-14, Me-12 y Me-13. En su espectro de IR se observaron bandas de estiramiento para el doble enlace O=S en 1351 y 1176 cm^{-1} del éster sulfónico, en 866 cm^{-1} se observó otra banda de estiramiento para el benceno *p*-disustituido del grupo tosilo, mientras que en 3307 cm^{-1} se observó una banda ancha para el hidroxilo en C-9 y en 1666 cm^{-1} se observó una banda para el carbonilo α,β -insaturado del ciclohexeno longipinénico, corroborando la obtención de **1a**.

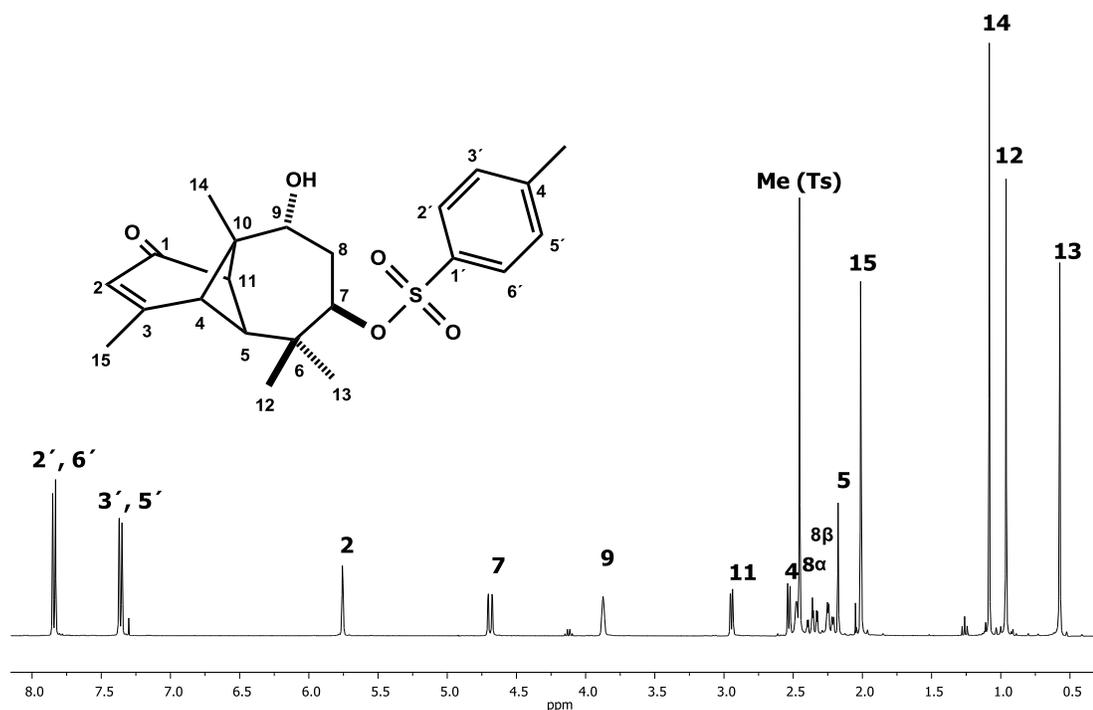
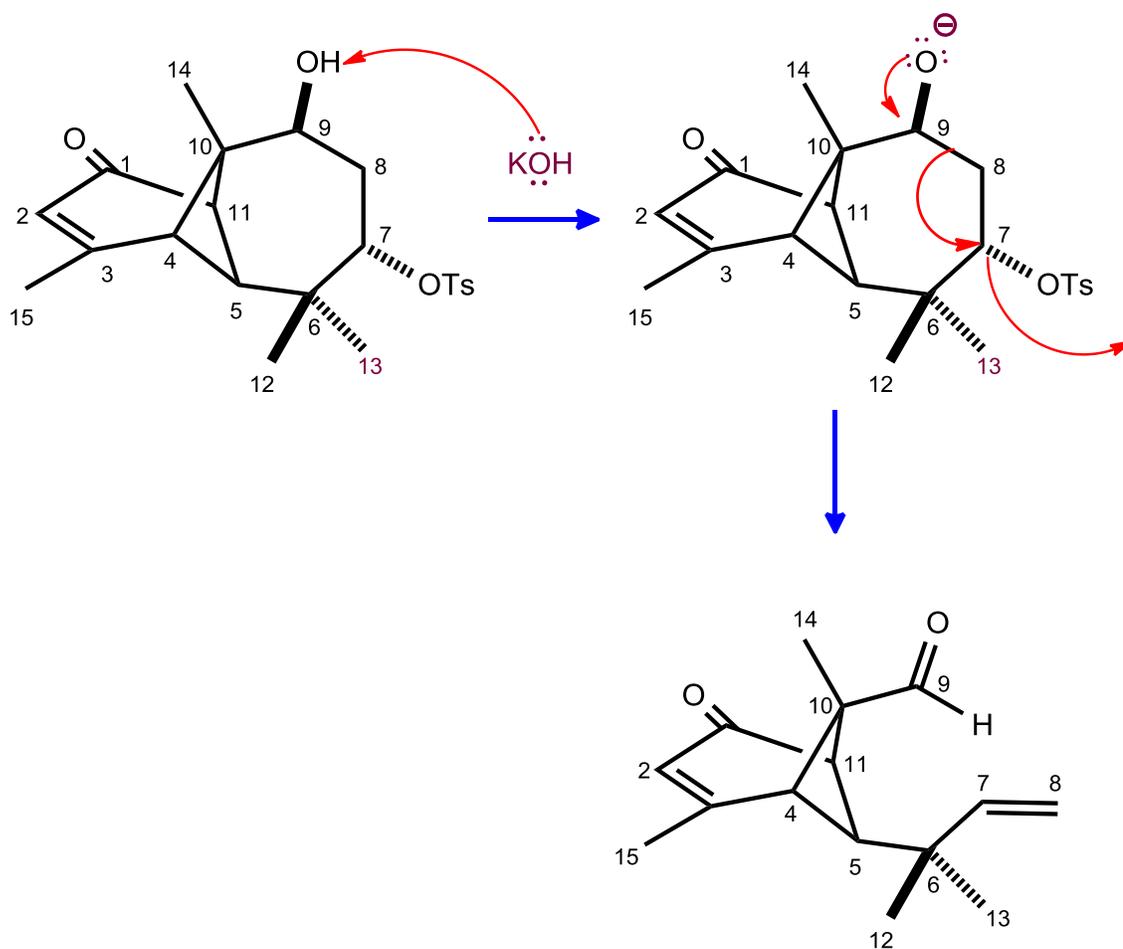


Figura 2. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del monotosilato de diol **1a**.

Una vez purificado y caracterizado el monotosilato **1a**, se sometió a condiciones de retroPrins en medio alcalino, propiciando la apertura del anillo de siete miembros y generando con esto un doble enlace terminal entre C-7 y C-8 y un carbonilo aldehídico en C-9. El mecanismo propuesto para esta apertura se muestra en el esquema 3, en donde el hidróxido abstrae el protón del oxhidrilo en C-9 lo que provoca que el oxígeno introduzca un par electrónico a su carbono base C-9 generando el grupo aldehído, propiciando la ruptura y migración del enlace C-8–C-9 hacia C-7 con la consecuente formación del doble enlace C-7=C-8 y la salida del grupo tosionato, obteniéndose así el pinaldehído **6**.



Esquema 3. Mecanismo de reacción para la formación del aldehído **6**.

En su espectro de RMN-¹H (Fig. 3) se observó en δ 9.64 una señal simple correspondiente al hidrógeno aldehídico H-9, en δ 5.86 ($J = 1.5$ Hz) se observó una señal cuádruple del hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo vinílico Me-15 en δ 2.11 (d, $J = 1.5$ Hz), en δ 5.65, δ 5.12 y δ 5.00 se observaron señales dobles de dobles para los hidrógenos vinílicos H-7 ($J = 17.6, 10.7$ Hz), H-8 ($J = 10.7, 1.1$ Hz) y H-8' ($J = 17.6, 1.1$ Hz), respectivamente, acoplados entre sí y corroborados mediante su experimento COSY, en δ 3.30, δ 3.15 y δ 2.36 se observaron señales para los hidrógenos del ciclobutano H-11 (d, $J = 7.0$ Hz), H-4 (d, $J = 7.0$ Hz,) y H-5 (s) respectivamente, mientras que hacia campo alto se observaron las señales simples correspondientes a los metilos Me-12 en δ 1.04, Me-13 en δ 0.98 y Me-14 en δ 0.96. En su espectro de IR se observaron bandas de estiramientos para el carbonilo aldehídico en 1703 cm^{-1} y en 2715 cm^{-1} para el carbono-hidrogeno del mismo grupo, mientras que los estiramientos del doble enlace entre C-7=C-8 se observaron en 1608 cm^{-1} y en 915 cm^{-1} , así como la banda en 1666 cm^{-1} del carbonilo α,β -insaturado de la ciclohexenona. Este compuesto presentó un ión molecular $[M+1]^+ = 233\text{ uma}$ y presentó una rotación específica $[\alpha]_{589} = +55$ (c 0.7, CHCl_3).

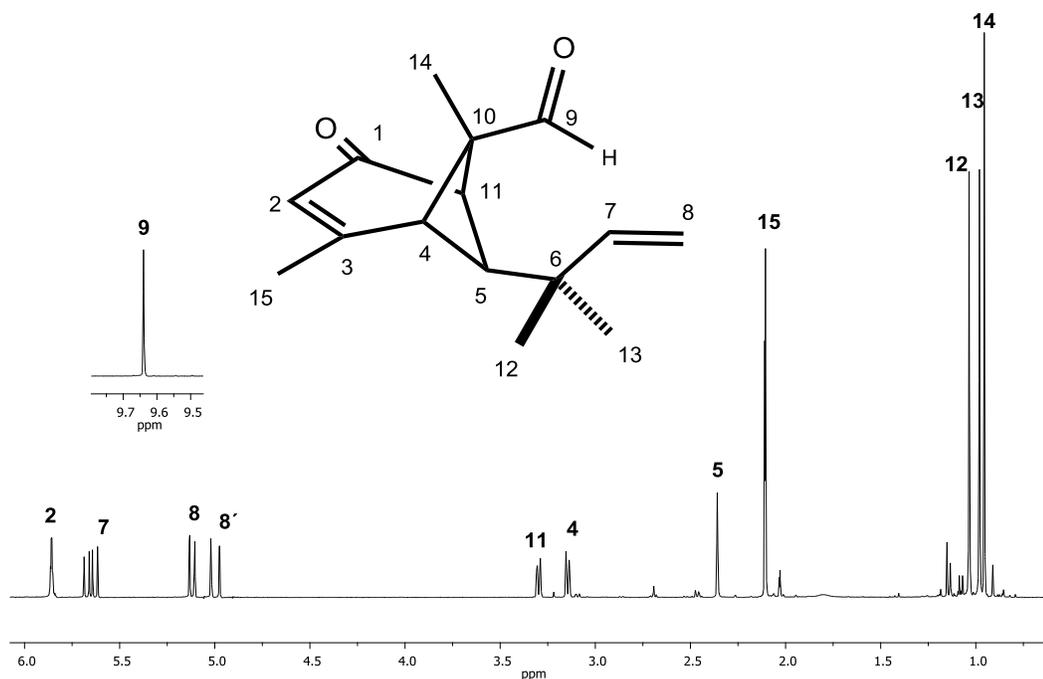


Figura 3. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz del pinaldehído 6.

Se procedió, esta vez, a encontrar las condiciones óptimas para la reducción selectiva del aldehído en C-9. Sabiendo que el LiAlH_4 es un agente reductor no selectivo,¹¹ se optó por utilizar al NaBH_4 en una proporción del 10% en peso con respecto a la materia prima y metanol como disolvente. Primeramente se realizó la reacción a temperatura ambiente en un tiempo de 1 h en agitación constante dando como resultado la reducción tanto del carbonilo aldehídico en C-9 como la del carbonilo de cetona en C-1 obteniéndose el pinendiol **7b** como producto mayoritario.

En su espectro de RMN^{-1}H (Fig. 4) se observaron en δ 6.08 (dd, $J = 17.6$, 10.7 Hz), δ 5.05 (dd, $J = 10.7$, 1.2 Hz) y δ 4.98 (dd, $J = 17.6$, 1.2 Hz) las señales para los hidrógenos vinílicos H-7, H-8 y H-8' respectivamente, en δ 5.39 (dq, $J = 4.3$, 1.6 Hz) se observó la señal para el protón vinílico H-2 acoplado alílicamente con el metilo vinílico Me-15 observado en δ 1.78 (t, $J = 1.6$ Hz) y éste a su vez se acopla a larga distancia con el hidrogeno base de alcohol H-1 ubicado en δ 4.47 (sa). Como era de esperarse, se observaron dos señales dobles para los hidrógenos H-9 en δ 3.83 (d, $J = 11.5$ Hz) y H-9' en δ 3.71 (d, $J = 11.5$ Hz) del nuevo metileno base de alcohol en C-9.

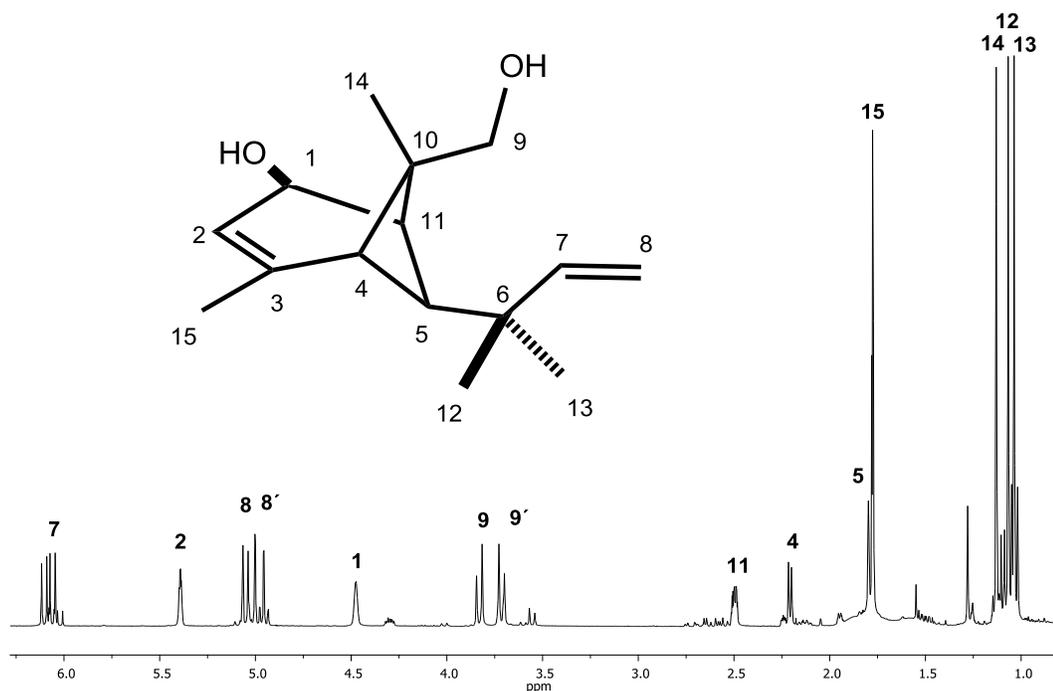


Figura 4. Espectro de RMN^{-1}H a 400 MHz del pinendiol **7b**.

La señal en δ 2.50 (ddd, $J = 6.2, 3.2, 1.6$ Hz) se asignó al hidrógeno H-11 el cual presenta acoplamiento con el hidrógeno H-4 en δ 2.21 (d, $J = 6.2$ Hz), en δ 1.80 se observó una señal simple correspondiente al hidrogeno H-5 y hacia campo alto se observaron las señales simples que integran para tres protones cada una, pertenecientes a los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 en δ 1.13, δ 1.07 y δ 1.04, respectivamente. En su espectro de IR se observó una banda ancha en 3420 cm^{-1} para los hidroxilos, mientras que en 1709 cm^{-1} se observó una banda para los enlaces dobles entre C-2=C-3 y C-7=C-8.

En su espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 5) no se observaron señales para carbonilos; a su vez, se observaron dos señales: una en δ 75.5 para el carbono base del oxhidrilo en C-1; y otra en δ 68.1 para el carbono base del oxhidrilo en C-9, ambos desplazados hacia campo alto debido al cambio de hibridación de sp^2 a sp^3 . Las asignaciones se realizaron con la ayuda de su experimento HETCOR.

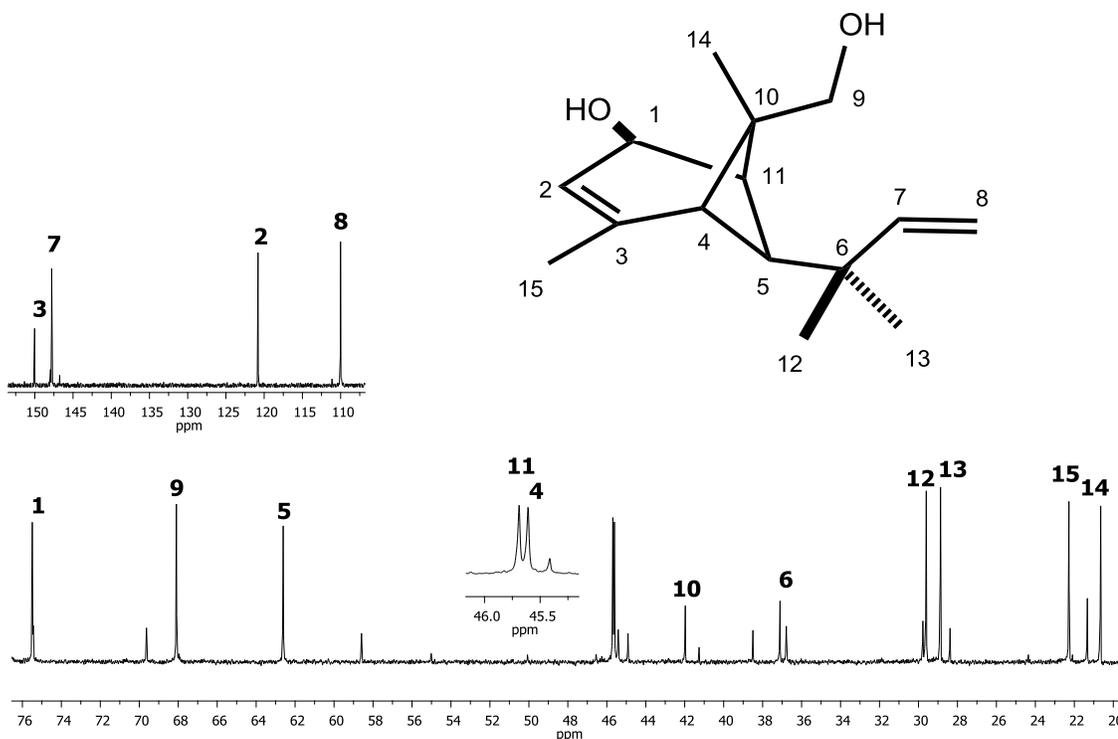


Figura 5. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz del pinendiol **7b**.

En base a lo anterior se decidió modificar las condiciones de reacción reduciendo el tiempo a 30 min, lo que generó una mezcla de dos compuestos en relación 1:1 correspondientes al pinendiol **7a** y al pinenol **7** esperado. Observado esta tendencia, se consideró disminuir aún más el tiempo de reacción a 10 min, con lo que se obtuvo principalmente el pinenol **7** en este lapso de tiempo; estableciéndose así las condiciones adecuadas para la reducción selectiva del carbonilo en C-9 a su correspondiente carbinol. El pinenol **7** se obtuvo como cristales ligeramente amarillos y se purificaron por cromatografía en columna.

Posteriormente, se llevó a cabo la misma reacción pero ahora utilizando THF seco en vez de MeOH. El crudo de reacción cristalizó en acetato de etilo como placas incoloras de punto de fusión 123 °C sin necesidad de purificación posterior, estableciendo de esta manera las condiciones óptimas para la obtención del pinenol **7**.

En su espectro de RMN-¹H (Fig. 6) se observaron en δ 6.10, δ 5.11 y δ 5.04 tres señales dobles de dobles para los hidrógenos vinílicos H-7 ($J = 17.6, 10.8$ Hz), H-8 ($J = 10.8, 0.9$ Hz), y H-8' ($J = 17.6, 0.9$ Hz), respectivamente. En δ 5.79 se observó la señal cuádruple del hidrógeno vinílico H-2 ($J = 1.5$ Hz) que se acopla alílicamente con el metilo vinílico Me-15 en δ 2.05 (d, $J = 1.5$ Hz), los hidrógenos metilénicos base de alcohol se observaron en δ 3.88 para H-9 (d, $J = 11.5$ Hz) y en δ 3.82 para H-9' (d, $J = 11.5$ Hz), en δ 2.93, δ 2.66 y δ 2.53 se observaron las señales características de los hidrógenos del ciclobutano H-11 (d, $J = 6.7$ Hz), H-4 (d, $J = 6.7$ Hz), y H-5 (s), respectivamente. Hacia campo alto en δ 1.15, δ 1.08 y δ 1.02 se observaron señales simples que integran para tres protones cada una correspondientes a los metilos Me-12, Me-13 y Me-14. En su espectro de IR se observó la presencia de una banda de estiramiento intensa y ancha en 3354 cm^{-1} para el hidroxilo en C-9, en 2962 cm^{-1} una banda para C-8-H y en 1606 cm^{-1} para el enlace doble C-7=C-8, así como la banda en 1651 cm^{-1} para el carbonilo α,β -insaturado de la ciclohexenona.

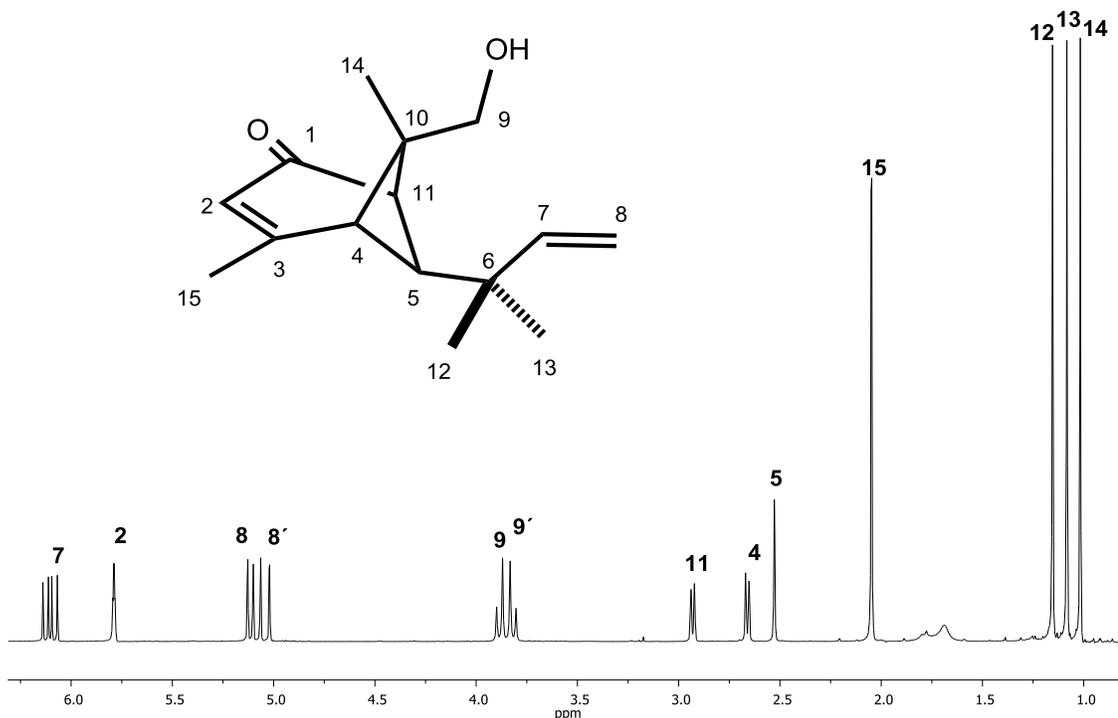


Figura 6. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del pinenol 7.

El espectro de RMN- ^{13}C del pinenol 7 (Fig. 7) no mostró la señal para carbono aldehídico, lo cual indicó que éste se redujo a alcohol y con ayuda del experimento HETCOR (Fig. 8) se pudieron asignar todos los carbonos de la estructura, ubicando el metileno base de alcohol C-9 en δ 66.7.

Los metilos terciarios se asignaron con la ayuda del experimento NOESY (Fig. 9), para esto se modeló la molécula en el programa HyperChem 8.0 empleando el método semiempírico PM3 donde se optimizó su geometría (Fig. 10a).

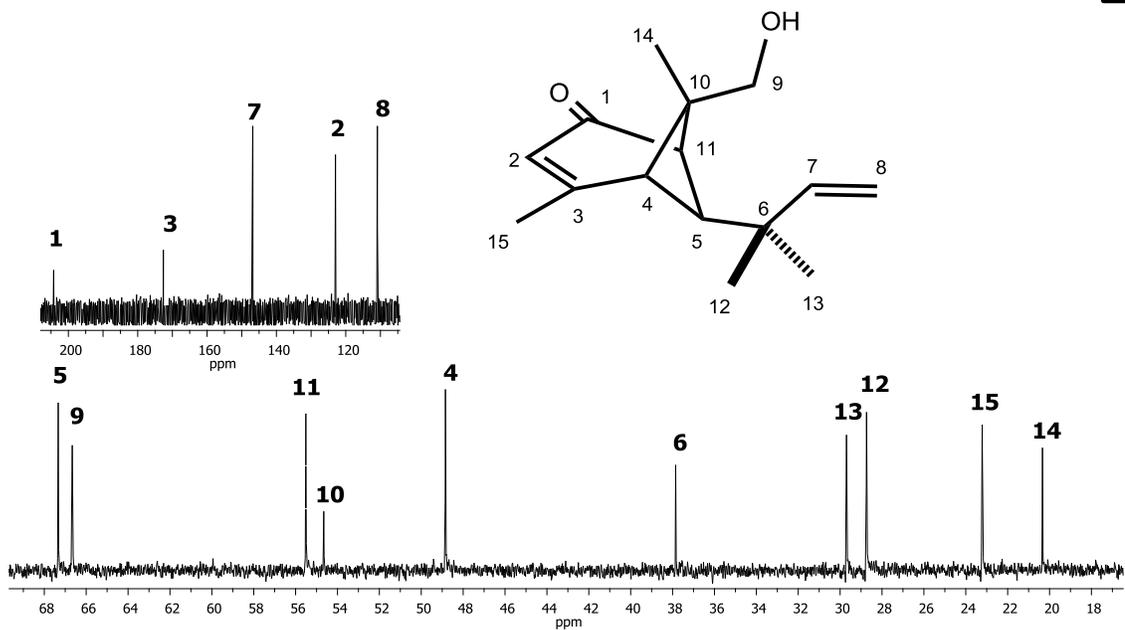


Figura 7. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz del pinenol 7.

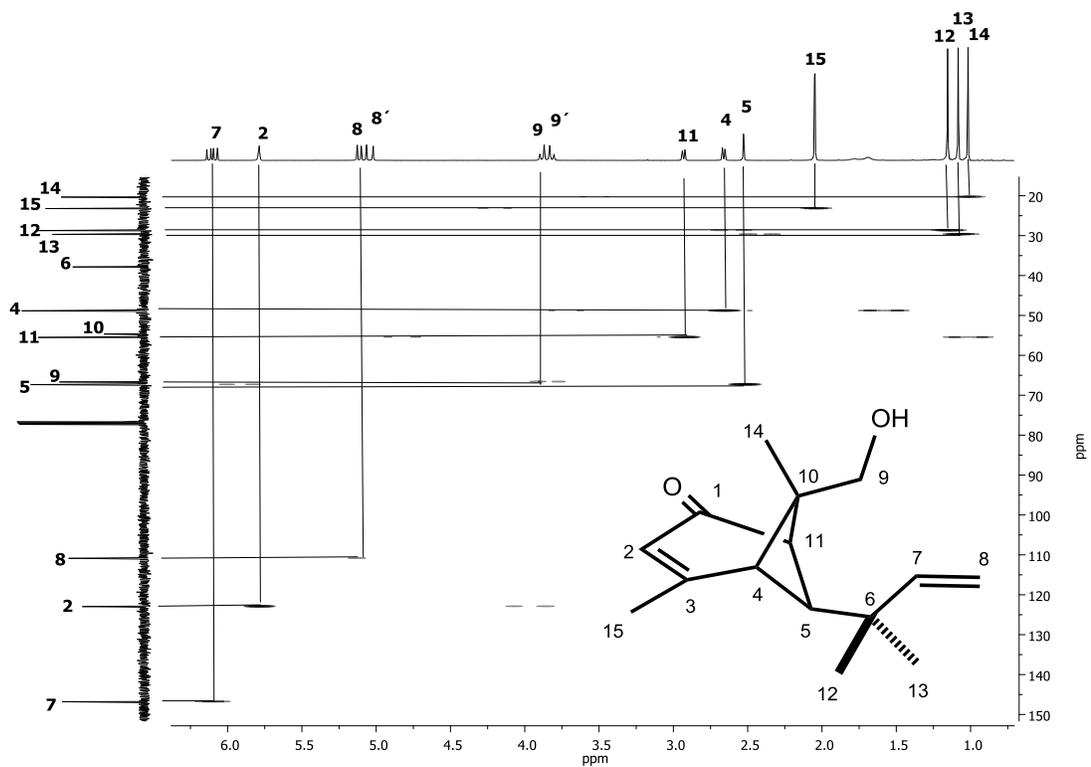


Figura 8. Espectro de HETCOR del pinenol 7.

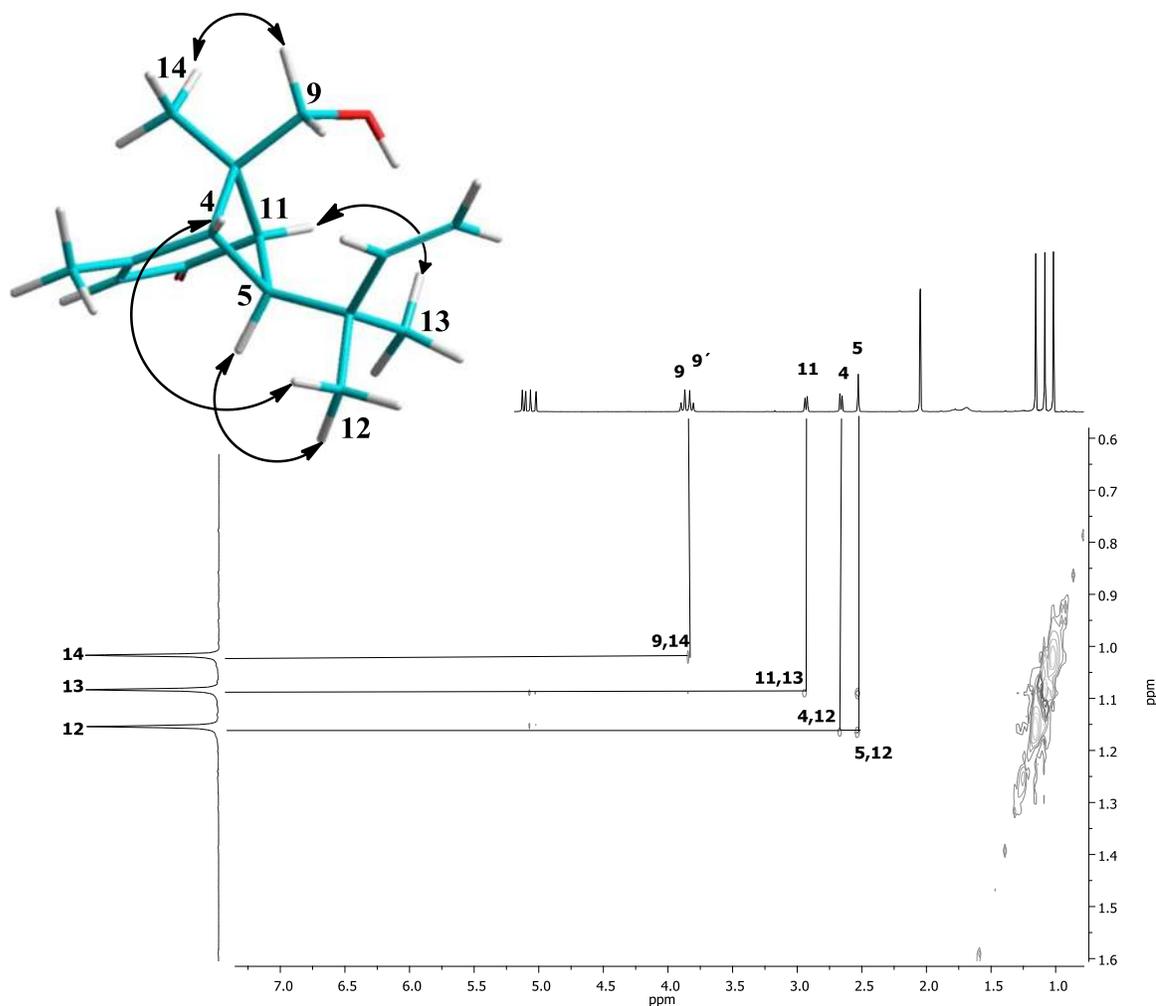


Figura 9. Espectro de NOESY del pinenol 7.

Este compuesto se logró cristalizar en AcOEt, obteniéndose cristales en forma de placas translúcidas de punto de fusión 123 °C, los cuales fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos-X el cual se muestra en la figura 10, confirmando de forma inequívoca la estructura propuesta.

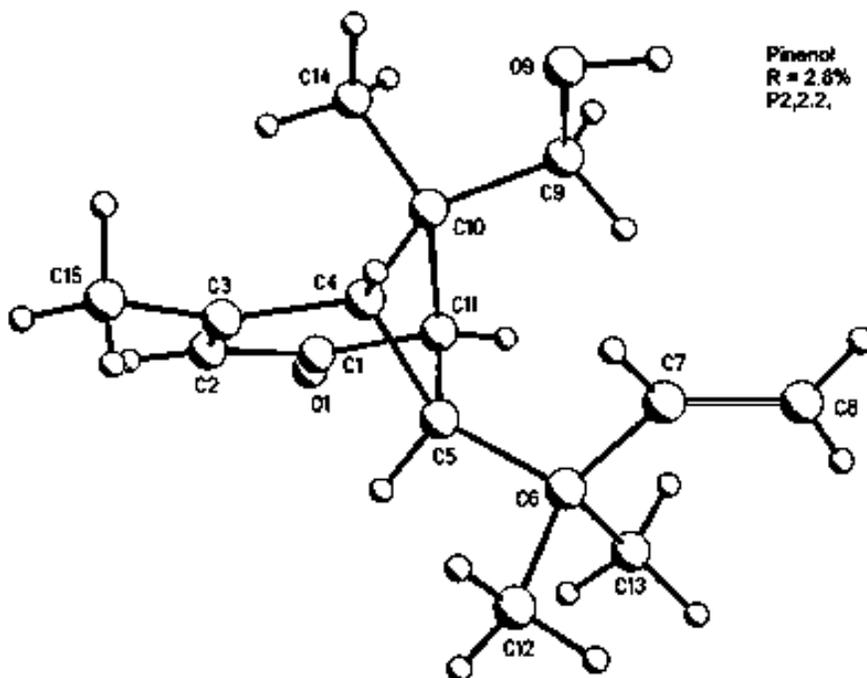


Figura 10. Análisis por difracción de rayos-X del Pinenol 7.

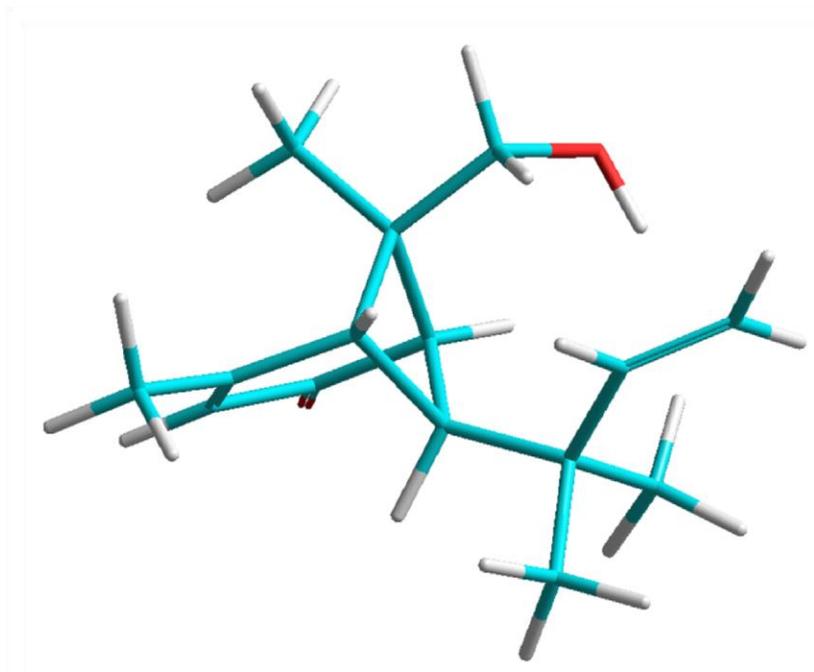
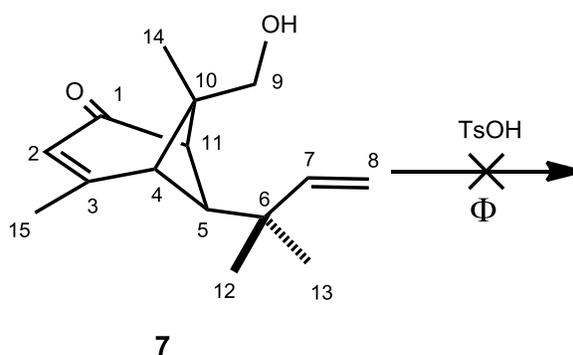


Figura 10a. Estructura del pinenol 7 obtenido mediante el programa HyperChem 8.0 optimizando su geometría con el método semiempírico PM3.

Teniendo en consideración que los derivados de longipineno funcionalizados en C-9, en condiciones ácidas, presentan reordenamientos moleculares, se decidió someter a **7** a tratamiento con 0.15 equivalentes del ácido *p*-toluensulfónico por 1 h, condiciones empleadas por nuestro grupo de trabajo, sin embargo no generaron la transposición esperada, recuperándose la materia prima. Posteriormente se procedió a modificar las condiciones de reacción aumentando a 0.3 equivalentes del ácido pero se volvió a recuperar la materia prima. Observando este comportamiento se decidió incrementar el tiempo de reacción a 20 h conservando la concentración de 0.3 eq. del ácido sin embargo nuevamente se recuperó la materia prima. Esto puede ser atribuido al giro libre que presenta el enlace sencillo C-10–C-9 y es difícil que se encuentre en la posición *anti* respecto al enlace C-4–C-10 por un periodo de tiempo, que favorezca el reordenamiento.



Debido a lo anterior y para conocer más acerca de la reactividad del pinenol **7**, se decidió preparar el derivado acetilado y el éster mesílico en el oxhidrilo en C-9 de acuerdo a las siguientes condiciones:

7 se trató con Ac_2O en piridina obteniéndose el derivado acetilado **7b**, que en su espectro de RMN^{-1}H (Fig. 11) mostró una señal doble de dobles en δ 5.98 para el hidrógeno vinílico H-7 ($J = 17.6, 10.5$ Hz) que se acopla con los hidrógenos vinílicos H-8 (dd, $J = 17.6, 0.7$ Hz) y H-8' (dd, $J = 10.5, 0.7$ Hz) en δ 5.02 y δ 4.99 respectivamente, en δ 5.81 se observó una señal cuádruple que se asignó al hidrógeno vinílico H-2 acoplado con el metilo vinílico Me-15 en δ 2.07, en δ 4.41 y δ 4.27 se observaron dos señales dobles que se asignaron

para los hidrógenos bases de acetato H-9 y H-9', mientras que los hidrógenos H-11 (d, $J = 6.7$ Hz), H-4 (d, $J = 6.7$ Hz) y H-5 (s) del ciclobutano se observaron en δ 3.04, δ 2.68 y δ 2.54 respectivamente, en δ 2.08 se observó una señal simple que integró para tres protones la cual se asignó al metilo del acetilo y hacia campo alto se observaron como señales simples los metilos terciarios Me-14 en δ 1.14, Me-13 en δ 1.06 y Me-12 en δ 0.98. En su espectro de infrarrojo se observaron las bandas de absorción para el carbonilo de acetilo en 1739 cm^{-1} al igual que para su metilo en 1375 cm^{-1} , la banda para el carbonilo α,β -insaturado se observó en 1676 cm^{-1} y para el doble enlace C-7=C-8 en 1613 cm^{-1} . La espectrometría de masas para este compuesto mostró un ión molecular $[M-15]^+ = 261\text{ uma}$.

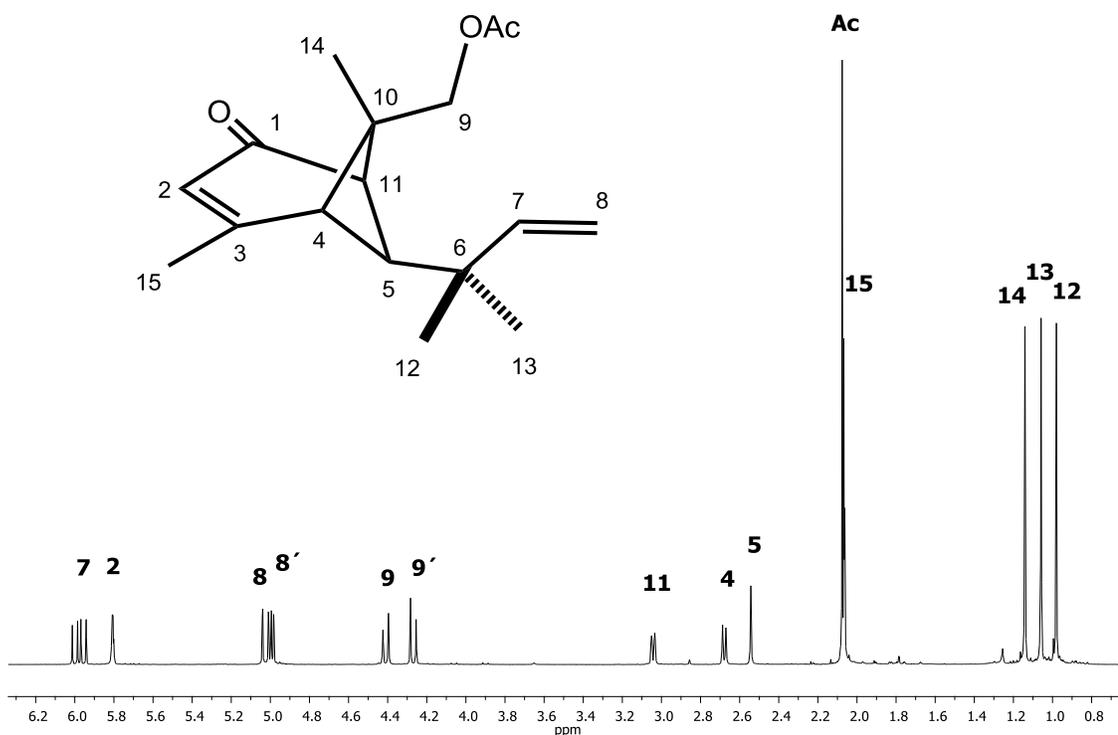


Figura 11. Espectro de RMN^{-1}H a 400 MHz del acetato de pinenol 7a.

En su espectro de RMN-¹³C (Fig. 12) se observó la presencia de las señales correspondientes al grupo acetilo: en δ 172.0 para el carbonilo y en δ 20.7 para el metilo.

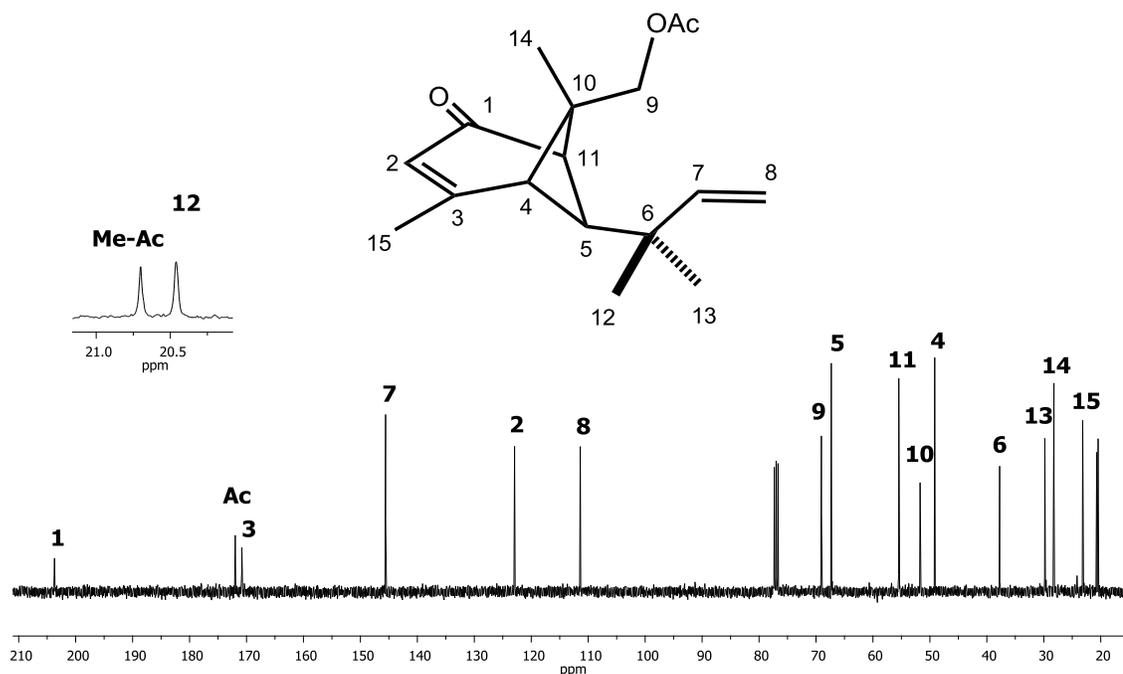


Figura 12. Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz del acetato de pinenol **7b**.

Como se mencionó en los antecedentes, algunos derivados de longipineno mesilados en el hidroxilo en C-9 se reordenan por simple calentamiento con MeOH o bien por tratamiento alcalino, por lo que se decidió obtener el mesilato de pinenol **8** y someterlo a las mismas condiciones. Para esto, el pinenol **7** se trató con cloruro de mesilo en piridina cuyo producto resultó ser el éster sulfónico derivado **8**. En su espectro de RMN-¹H (Fig. 13) se observó en δ 6.07 una señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno vinílico H-7 ($J = 17.5, 10.8$ Hz) acoplado con los hidrógenos vinílicos H-8 y H-8' ubicados entre δ 5.16-5.10 como una señal múltiple que integra para dos protones, el hidrógeno vinílico H-2 ($J = 1.53$ Hz) se observó como una señal cuádruple en δ 5.82 acoplada con el metilo vinílico Me-15 en δ 2.07 (d, $J = 1.53$ Hz), los hidrógenos metilénicos H-9 y H-9' bases del grupo mesilo se

observaron en δ 4.65 (d, $J = 9.9$ Hz) y δ 4.48 (d, $J = 9.9$ Hz), respectivamente. En δ 3.02 se observó una señal simple que integra para tres protones la cual se asignó al metilo del grupo mesilo, mientras que en δ 3.00, δ 2.76 y δ 2.57 se observaron las señales para los hidrógenos del ciclobutano H-11 (d, $J = 6.8$ Hz), H-4 (d, $J = 6.8$ Hz) y H-5 (s) respectivamente y en la región de los metilos se observaron tres señales simples que integran para tres protones cada una, que corresponden a los metilos terciarios Me-12 en δ 1.16, Me-13 en δ 1.08 y Me-14 en δ 1.06. En su espectro de IR se observó una banda de estiramiento O=S en 1353 cm^{-1} debido a la presencia del grupo mesilo, en 1613 cm^{-1} una banda perteneciente al doble enlace C-7=C-8, y finalmente una banda correspondiente al carbonilo α,β -insaturado en 1675 cm^{-1} de la ciclohexenona.

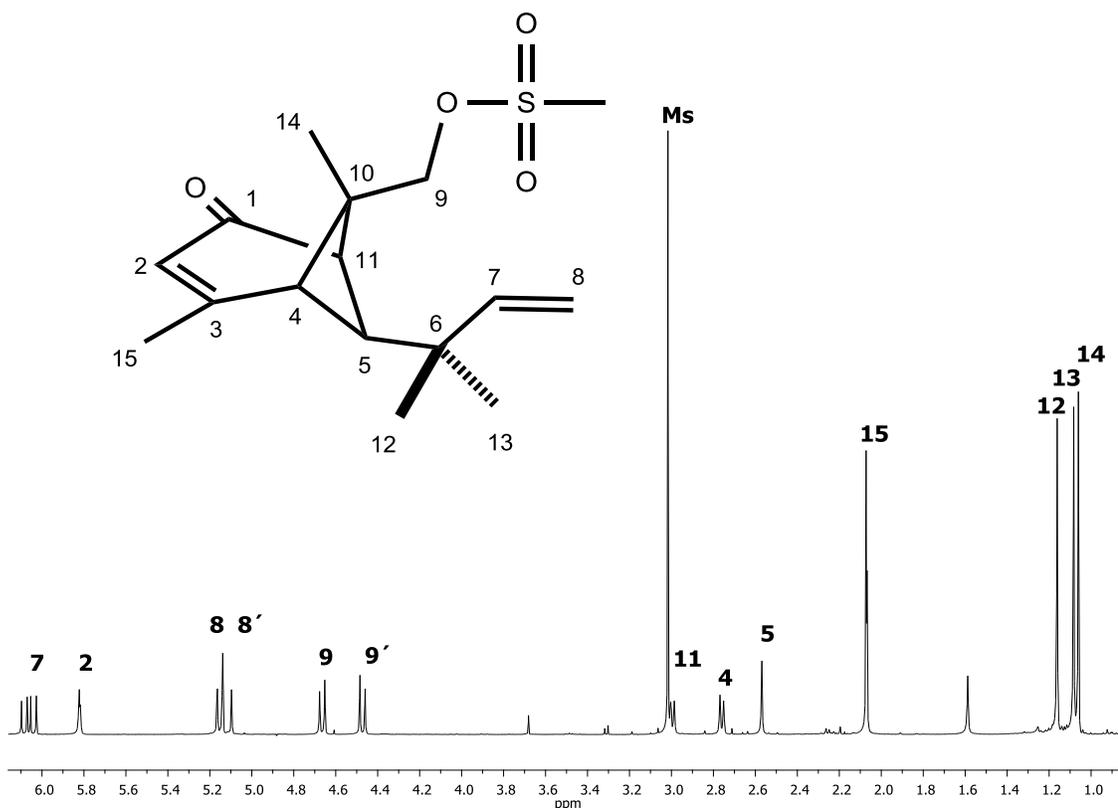


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del mesilato de pinenol 8.

En su espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 14) se observó un corrimiento de la señal de C-9 hacia campo bajo en δ 74.0 por la presencia del mesilo, mientras que en δ 37.4 se ubicó la señal para el metilo del éster.

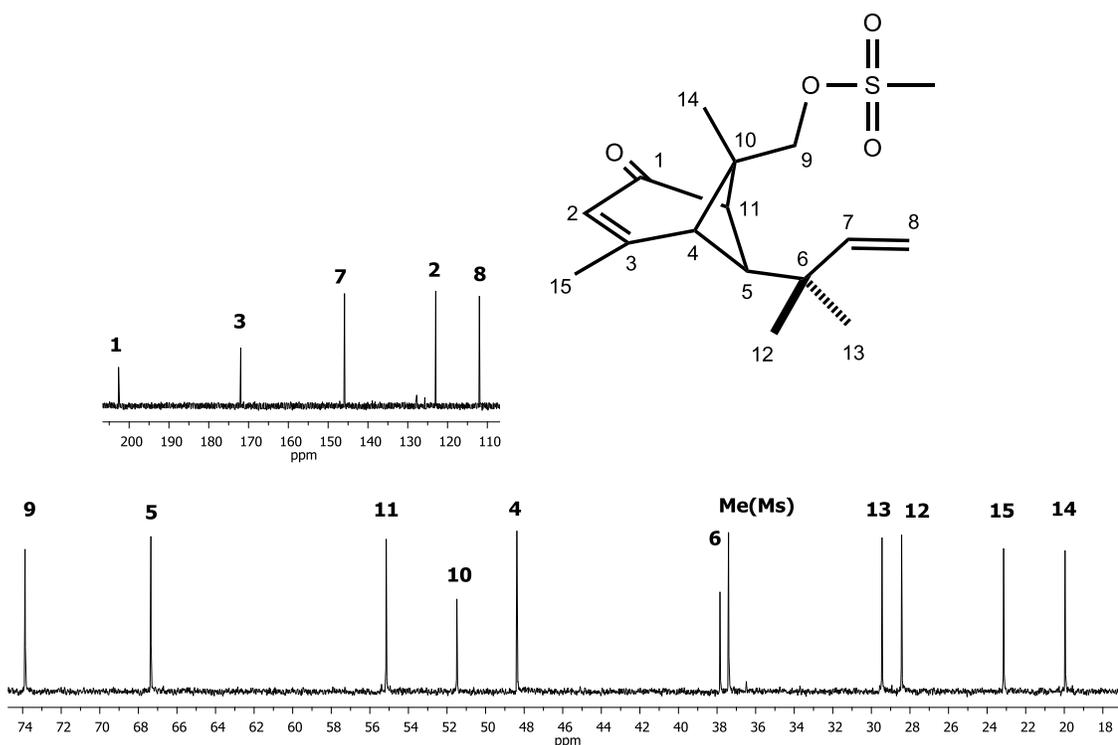
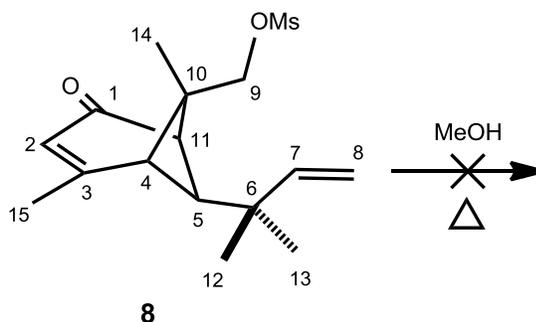


Figura 14. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz del mesilato de pinenol **8**.

El mesilato de pinenol **8** posee al menos dos características que favorecen su reordenamiento: la tensión anular del ciclobutano y en la posición adyacente C-9 el mesilo que es un buen grupo saliente, por consiguiente se sometió a condiciones de reordenamiento reportadas por nuestro grupo de trabajo². Primeramente se sometió a simple calentamiento en MeOH. Bajo estas condiciones no procedió el reordenamiento molecular esperado, recuperándose la materia prima, por lo que se prosiguió a buscar condiciones para el reordenamiento molecular pero ahora en medio alcalino y verificar si en este caso el doble enlace C-2=C-3 también participa en el reordenamiento.



Para esto, se emplearon 2.8 equivalentes de KOH en MeOH a reflujo por una hora, condiciones alcalinas reportadas³. Bajo éstas no se obtuvieron resultados positivos ya que se recuperó únicamente la materia prima. Enseguida se modificaron las condiciones de reacción incrementando el tiempo y cantidad de KOH, ahora utilizando 5.6 equivalentes y dos horas de reacción lo cual dio como resultado una mezcla entre materia prima y producto en relación 20:1, por lo que se procedió de nuevo a incrementar el tiempo de reacción a cuatro horas y 11.1 equivalentes de KOH mostrando mejores resultados, obteniéndose materia prima y producto en relación 1:1. Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió incrementar hasta 30.7 equivalentes de KOH en tanto que el tiempo de reacción se consideró adecuado. Esta vez se lograron establecer las condiciones óptimas de reacción para obtener un compuesto mayoritario con respecto a la materia prima en forma de aceite denso amarillo el cual se purificó por columna cromatográfica eluyendo con hexano, AcOEt y sus mezclas en orden de polaridad ascendente. En las fracciones eluidas con Hex-AcOEt 19:1 se obtuvo un aceite denso incoloro correspondiente al triciclo **12**.

En su espectro de RMN-¹H (Fig. 15), con respecto al pinenol **7**, no se observó el metilo vinílico Me-15 ni el protón vinílico H-2 lo cual nos indicó que ocurrió un cambio en la parte de la ciclohexenona. Tampoco se observaron señales bases de alcohol ni de éster lo cual nos sugirió que no ocurrió una simple hidrólisis del mesilo sino que tuvo que ocurrir un reordenamiento molecular. A su vez, se observaron únicamente tres metilos terciarios, el mismo patrón de señales para los protones H-7, H-8 y H-8' del dimetilalilo en C-5 y señales características para un nuevo metileno exocíclico. Con ayuda de los

experimentos COSY, HETCOR, DEPT y NOESY se pudo establecer la estructura del triciclo **12**. Así, H-7 ($J = 17.4, 10.8$ Hz) se observó en δ 5.75 como una señal doble de dobles, que se acopla con H-8 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz) y H-8' (dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz) en δ 4.99 y δ 4.95, respectivamente (Fig. 16). En δ 4.66 y δ 4.62 se observaron dos señales dobles correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-15 ($J = 1.06$ Hz) y H-15' ($J = 1.06$ Hz) del ahora metileno exocíclico 15, en δ 2.85 se observó el hidrógeno metínico H-2 como una señal simple, mientras que en δ 2.73 se observó una señal simple ancha que integró para dos protones asignada a H-11 y H-4, las señales para el metileno en C-9 se ubicaron en δ 2.09 para H-9 (d, $J = 11.7$ Hz) y en δ 1.43 para H-9' (d, $J = 11.7$ Hz) mientras que H-5 se ubicó en δ 1.85, en δ 1.39, δ 1.07 y δ 1.04 se observaron las señales típicas para los metilos terciarios Me-14, Me-12 y Me-13 respectivamente.

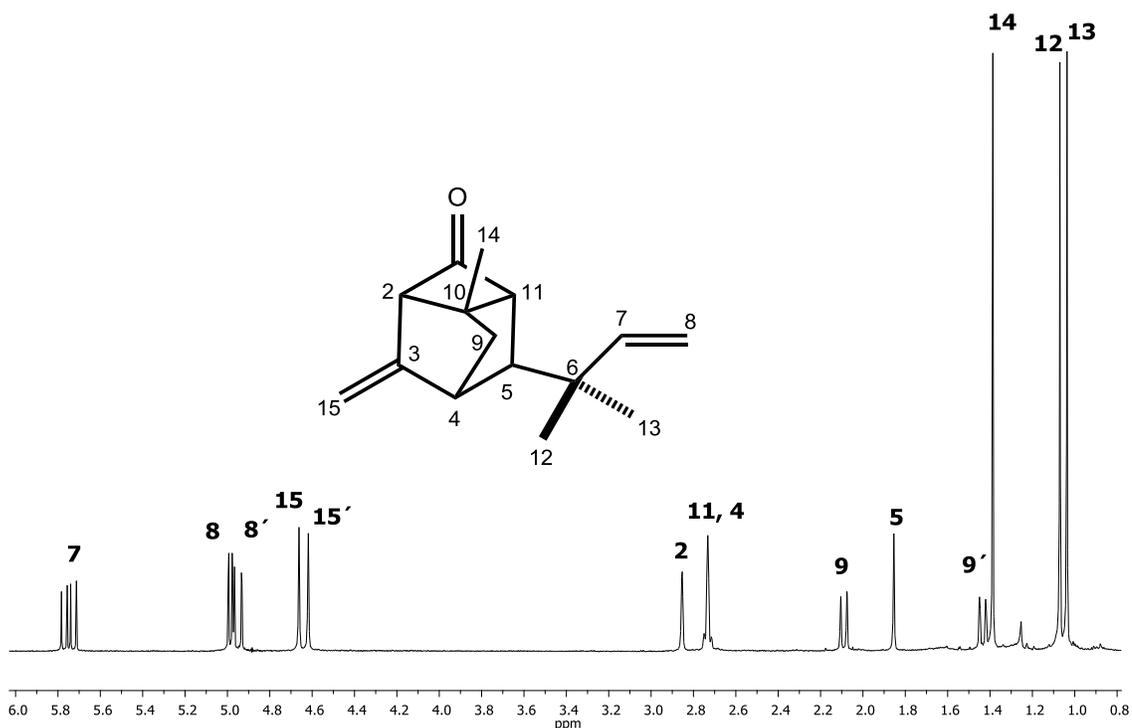


Figura 15. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz del triciclo **12**.

Con ayuda del espectro COSY (Fig. 16), se observó la mancha de correlación que permitió asignar las señales del metileno-9: H-9 y H-9'.

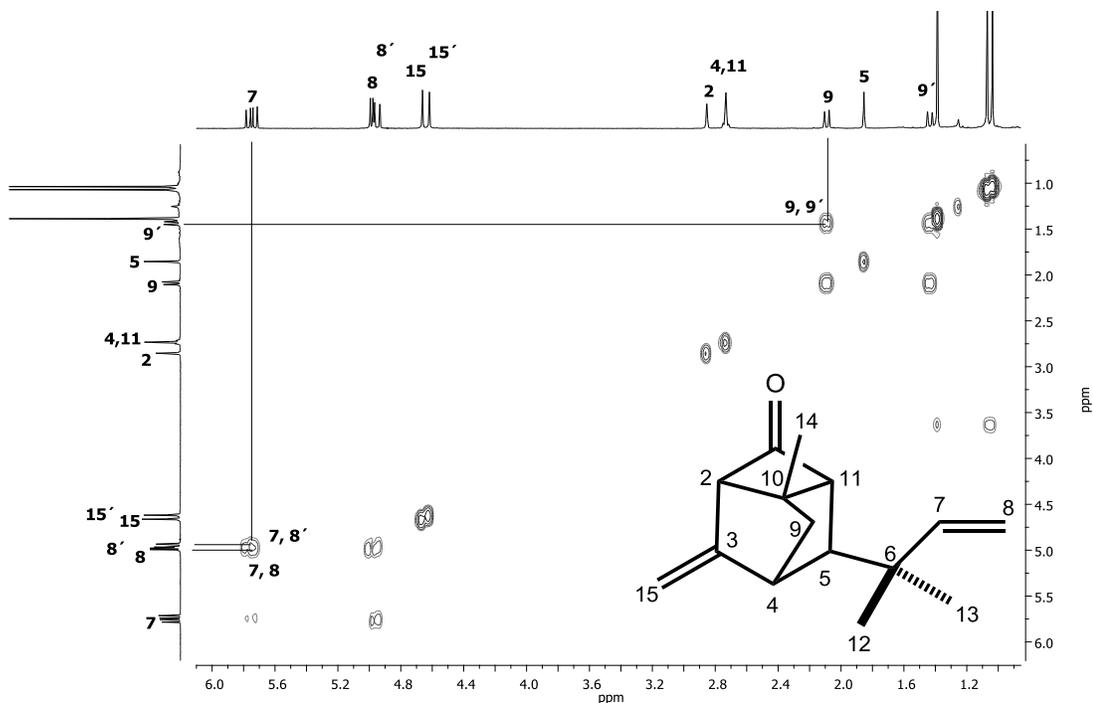


Figura 16. Espectro COSY del triciclo 12.

Con ayuda de su experimento HETCOR se pudieron asignar las señales para los respectivos carbonos de la molécula (Fig. 17).

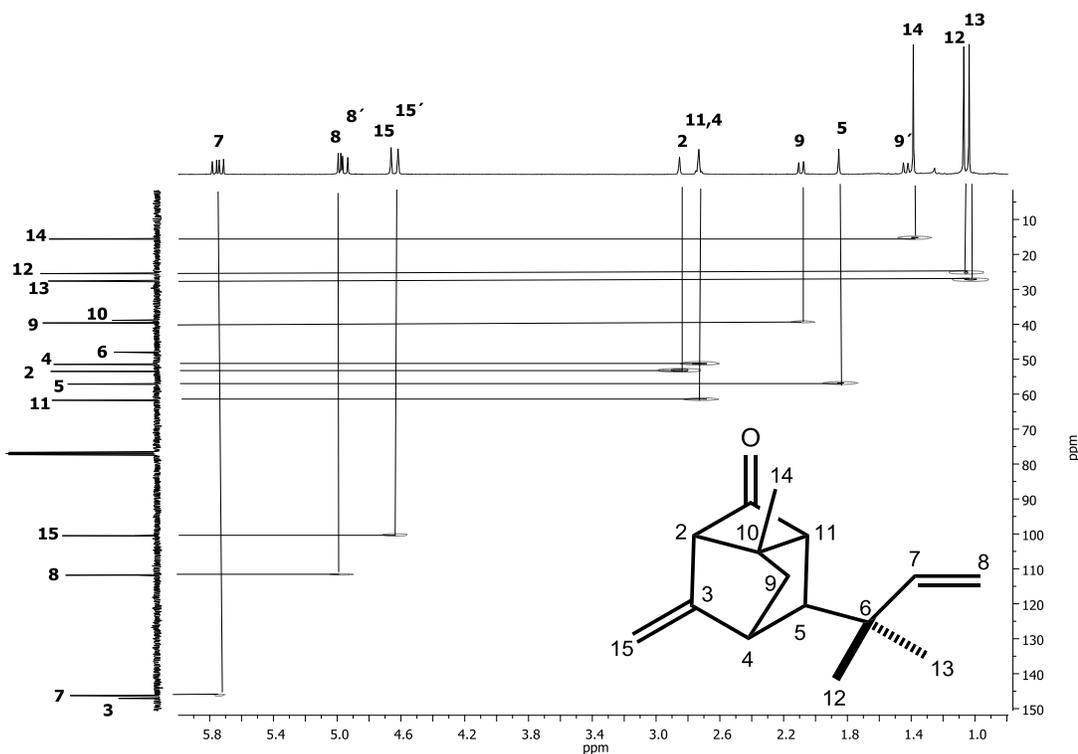


Figura 17. Espectro HETCOR del triciclo 12.

En su espectro NOESY (Fig. 18) se observó la mancha de correlación para el hidrógeno H-11 con los metilos Me-13 y Me-14, la del hidrógeno H-9 con los metilos Me-12 y Me-14 y una más para el hidrógeno H-5 con el metilo Me-13 asignando así los metilos terciarios. Para este objetivo se modeló la molécula en el programa Hyperchem 8.0 y se optimizó su geometría mediante el método semiempírico PM3 donde se pudo apreciar la cercanía entre hidrógenos en el espacio.

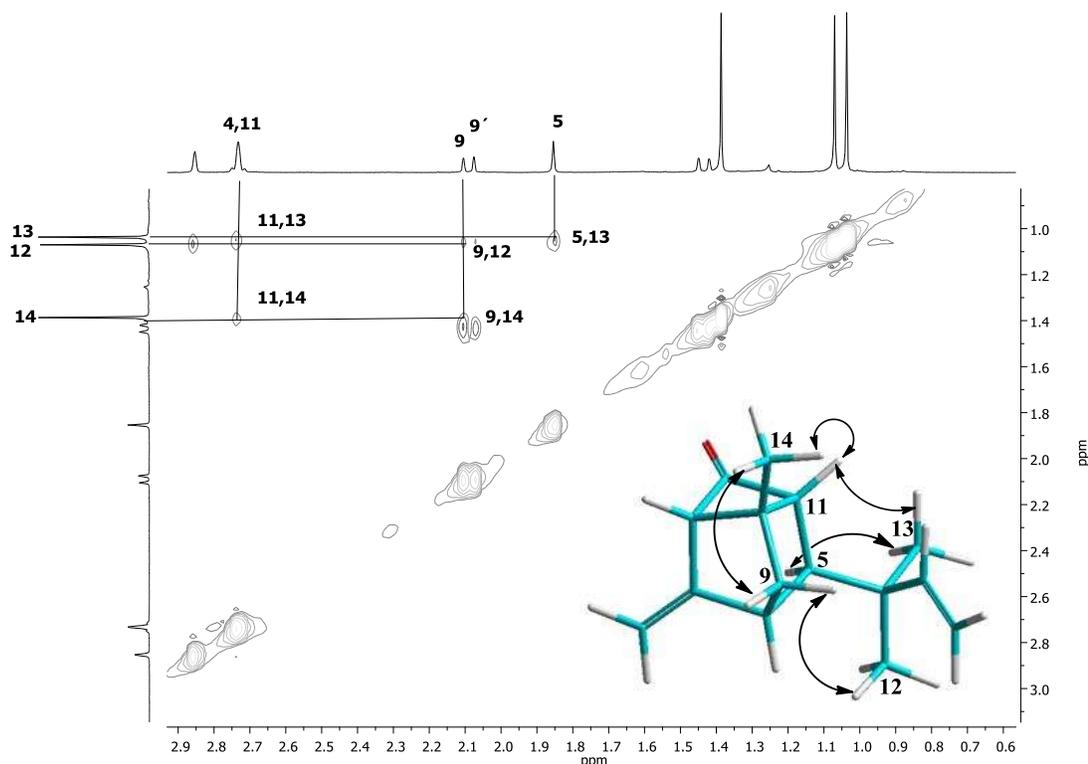
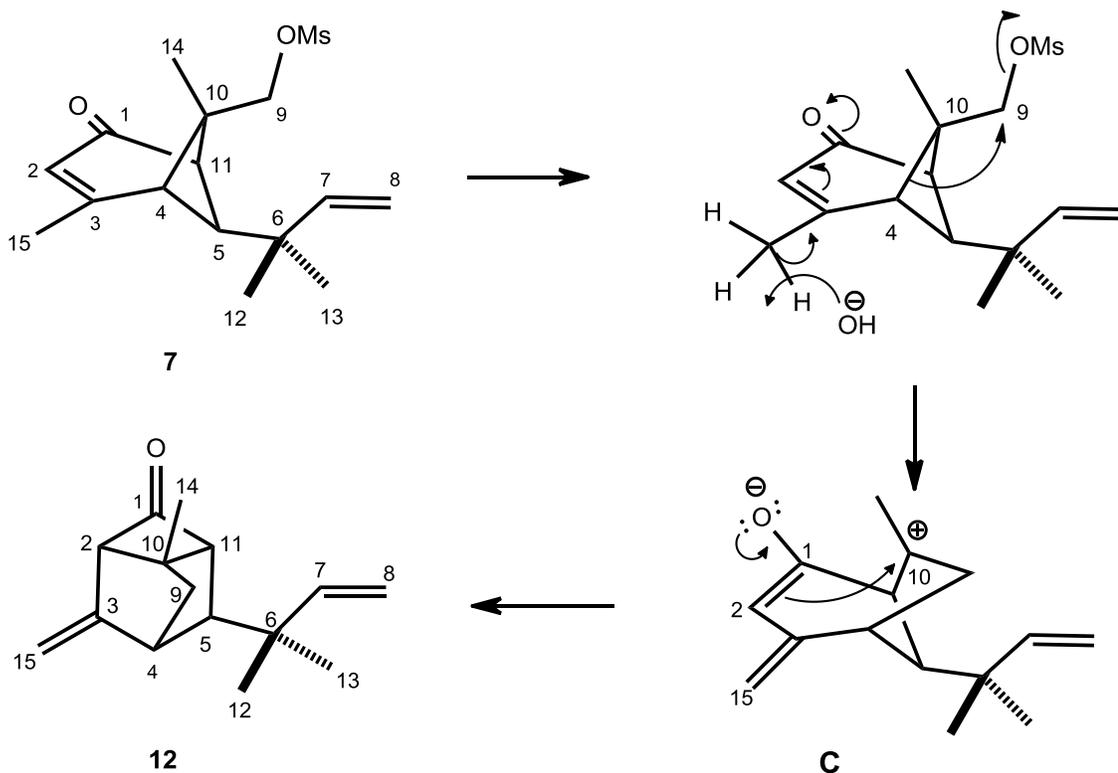


Figura 18. Espectro NOESY del triciclo **12**.

En su espectro de IR no se observó la banda para el carbonilo α,β -insaturado, mientras que ahora se observó una banda de estiramiento para el carbonilo de cetona en 1738 cm^{-1} correspondiente a C-1, también se observó en 719 cm^{-1} una banda de absorción para los dobles enlaces, tanto el exocíclico C-15=C-3 como del terminal C-7=C-8. Lo cual corroboró la estructura de **12**.

El mecanismo propuesto para la formación del triciclo **12** se muestra en el esquema 4.

Como se puede observar, bajo las condiciones de reacción optimizadas, ocurre una migración del enlace C-4–C-10 a C-9 con la consecuente salida del grupo mesilato, generando un carbocatión terciario en C-10; por otro lado la base extrae un protón del metilo vinílico Me-15 provocando una deslocalización de electrones y se genera el alcóxido “C”, posteriormente el oxígeno regresa su par electrónico a C-1 con el consecuente ataque de los electrones π desde C-2 hacia el carbocatión en C-10 formando el enlace C-2–C-10, de esta manera se justifica la generación del triciclo **12** a partir del mesilato de pinenol **8**.



Esquema 4. Mecanismo de reacción para la formación del triciclo **12**.

Ahora bien, en **8** el enlace C-10–C-9 es de carácter sencillo y por lo tanto presenta giro libre. Para que ocurra la migración, el enlace C-4–C-10 debe estar

en posición *anti* respecto a C-9 para dar lugar a un solapamiento efectivo de los orbitales involucrados y de esta manera formar el enlace C-4–C-9 con la consecuente salida del mesilato. El hecho de que se requiriera un exceso de equivalentes de KOH, para este caso, puede ser para mantener por más tiempo la deslocalización electrónica desde el oxígeno en C-1 hasta el metileno-15, mientras tanto el enlace C-4–C-10 se alinea *anti* respecto a C-9.

CONCLUSIONES

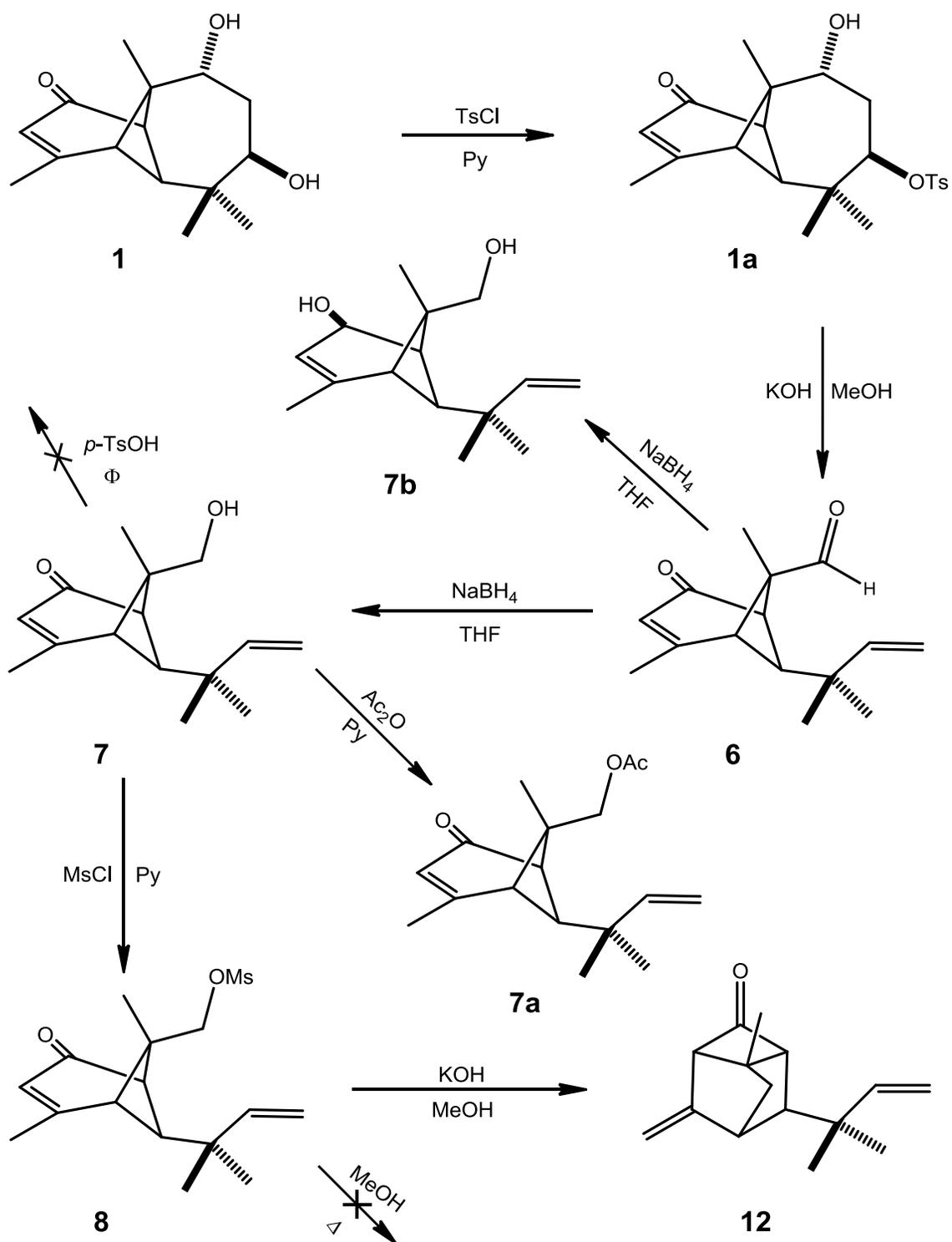
Se establecieron las condiciones de reacción óptimas para la reducción selectiva del carbonilo de aldehído **6** generando el pinenol **7**. Además, se obtuvo y caracterizó el pinendiol **7b**, producto de la reducción de los carbonilos en C-1 y C-9.

Se obtuvieron cristales adecuados del pinenol **7** y se llevó a cabo su análisis por difracción de rayos-X.

Se preparó en condiciones estándar de acetilación el acetato de pinenol **7a**.

El pinenol **7** no reaccionó con *p*-TsOH ni el mesilato de pinenol **8** con tratamiento térmico. En ambos casos el enlace C-9–C-10 es de carácter sencillo ó “ σ ” el cual presenta giro libre dificultando que se mantenga la posición *anti* del enlace C-4–C-10 respecto a C-9, impidiendo que se lleve a cabo el reordenamiento molecular en las condiciones ensayadas.

Se establecieron las condiciones adecuadas para promover el reordenamiento molecular del mesilato de pinenol **8** en medio alcalino, requiriéndose un exceso de álcali y un tiempo prolongado de reacción, de esta manera se obtuvo el triciclo **12**, corroborando la participación del doble enlace en C-2=C-3 en este reordenamiento molecular.



Secuencia de reacciones realizadas en el presente trabajo.

PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro FT-IR Nicolet ThermoScientific IS10 empleando la técnica ATR con un cristal de ZnSe (4000-650). Las rotaciones específicas se determinaron en CHCl_3 en un polarímetro Perkin-Elmer 341 y las concentraciones están dadas en g/100 mL.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H a 300 MHz y de ^{13}C a 75 MHz, así como los experimentos HMBC se determinaron en un equipo Varian Mercury 300 del CINVESTAV-IPN. Los espectros de RMN de ^1H a 400 MHz de ^{13}C a 100 MHz y los experimentos DEPT, HETCOR, COSY y NOESY se determinaron en el equipo Varian Mercury Plus 400 del IIQB-UMSNH.

Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) con respecto al TMS. Las multiplicidades se abrevian como: s: simple, d: doble, dd: doble de dobles, ddd: doble de doble de dobles, t: triple, m: múltiple.

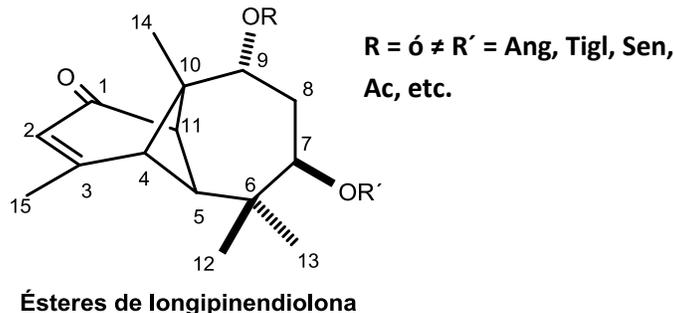
Los espectros de masas (EIMS) se determinaron en un espectrómetro Hewlet-Packard 5989 A acoplado a un cromatógrafo de gases.

Las separaciones cromatográficas se realizaron empleando gel de sílice Merck (malla 70-230 ASTM).

El modelado molecular se realizó con el programa de cómputo HyperChem 8.0.

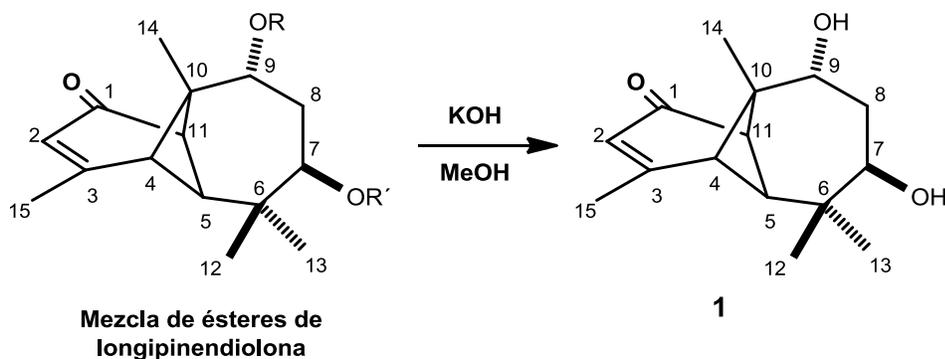
Los datos de rotación, los espectros de masas y de Rayos X se determinaron en el Departamento de Química del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco en México, D.F., dentro de los trabajos en colaboración que se realizan con el Dr. Carlos M. Cerda-García-Rojas y el Dr. Pedro Joseph-Nathan.

Aislamiento de la mezcla de diésteres de longipinendiolona.



En un matraz de 12 L se colocaron 2.5 kg de raíces molidas de *Stevia salicifolia* colectada en la comunidad de Irtazio, Michoacán el 27 de octubre del 2014, se procesaron bajo reflujo por 4 h empleando 6 L de hexano como disolvente. Posteriormente, se filtró y concentró en rotavapor. Al extracto se le agregó MeOH y se llevó a 4 °C durante 24 h para precipitar las grasas. Transcurrido este tiempo se filtró y nuevamente se dejó a 4 °C. Este procedimiento se repitió varias veces hasta eliminar completamente las grasas. Se obtuvieron 40 g de un aceite denso color café-rojizo, compuesto por una mezcla de diésteres de longipinendiolona.

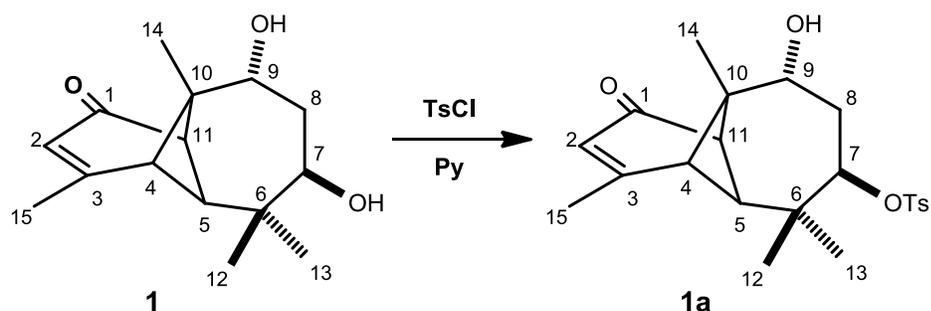
Obtención de la longipinendiolona 1.



Se colocaron en un matraz 4 g de mieles de la mezcla de diésteres de longipinendiolona disueltos en 22 mL de MeOH, se le adicionaron 12 g KOH disueltos en la mínima cantidad de agua y se dejó bajo reflujo durante 30 min. Después se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con

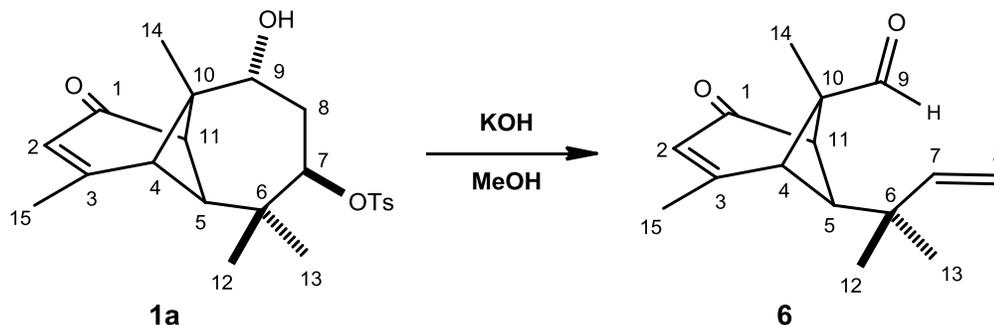
200 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en la mínima cantidad de cloroformo y se mantuvo a 4 °C durante 24 h. El sólido obtenido se filtró a vacío lavando con hexano, donde se obtuvieron 1.2 g de un polvo ligeramente amarillo de p.f. 182-184 °C (Lit.¹³ 180-183 °C), correspondiente a la longipinendiolona **1**. RMN: Tabla 1.

Preparación del monotosilato de diol **1a**.



A una mezcla de 1 g de **1** en 6 mL de piridina, se le agregaron 1.4 g de *p*-TsCl (1.8 eq.) y se dejó reaccionar a 4 °C durante 24 h. En seguida se vertió en un embudo de separación con hielo y HCl al 10% dejando reposar 1 min. Después se extrajo con 200 mL de AcOEt, se lavó tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO₃ y tres veces más con agua. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. Al residuo se le agregó una mínima cantidad de AcOEt y se dejó reposar por 24 h hasta la cristalización del producto. Posteriormente se filtró a vacío adicionando pequeñas cantidades de AcOEt para eliminar impurezas. Se obtuvieron 830 mg del monotosilato **1a** como cristales ligeramente amarillos de p.f. 158-160 °C (Lit.¹³ 158-160 °C) correspondientes a 51% de rendimiento. RMN: Tabla 1.

Reacción de retroPrins en el monotosilato de diol **1a** para obtener el pinenaldehído **6**.



Una solución de 770 mg de monotosilato del diol **1a** en 30 mL de metanol se sometió a tratamiento alcalino con 950 mg de KOH (9 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua durante 2 h bajo reflujo. Posteriormente, se vertió en un embudo de separación con hielo, se extrajo con AcOEt y se lavó dos veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 646 mg de un aceite denso amarillo pálido correspondiente al pinenaldehído **6** con un rendimiento de 93%.

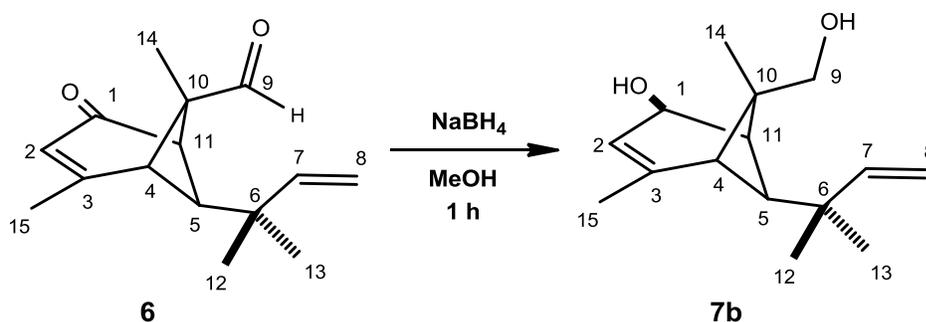
ROTACIÓN: $[\alpha]_{589} +55$, $[\alpha]_{578} +58$, $[\alpha]_{546} +69$, $[\alpha]_{436} +158$ (*c* 0.7, CHCl₃)

Espectro de masas EIMS *m/z*: 203 (80), 161 (47), 135 (70), 119 (88), 107 (61), 105 (43), 91 (100), 79 (53), 65 (29), 41 (37), 39 (66).

RMN: Tabla 1.

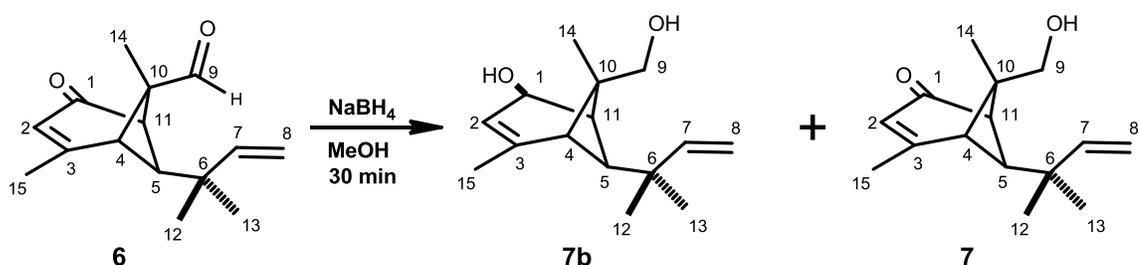
Reducción selectiva del pinenaldehído **6** con NaBH₄ para obtener el pinenol **7**.

Ensayo 1



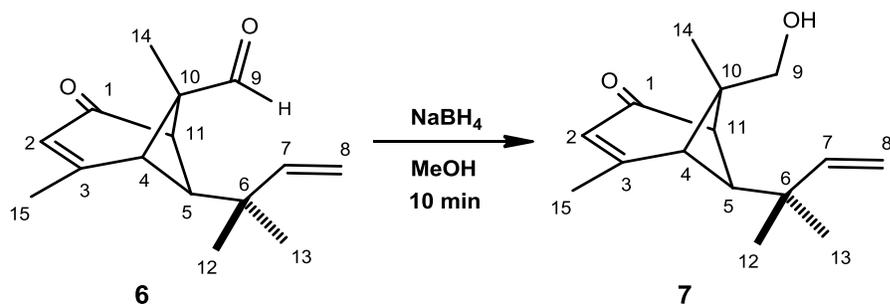
A una solución de 100 mg de **6** en 3 mL de MeOH, se le agregaron 10 mg de NaBH₄ (0.3 eq.) y se mantuvo en agitación constante por 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó hielo para inactivar el NaBH₄ y se eliminó el MeOH en rotavapor, se extrajo con 100 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor. El producto fue un aceite denso amarillo pálido correspondiente a una mezcla de productos de reacción, la cual se purificó en columna cromatográfica, obteniéndose el pinendiol **7b** en la polaridad Hex-AcOEt 7:3 con un rendimiento del 30% como un aceite denso incoloro. RMN: Tabla 2.

Ensayo 2



A una solución de 90 mg de **6** en 3 mL de MeOH, se le adicionaron 9 mg de NaBH₄ (0.3 eq.) y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, se adicionó hielo para inactivar el NaBH₄ y se eliminó el MeOH en rotavapor, se extrajo con 100 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El producto fue un aceite denso amarillo pálido correspondiente a una mezcla del pinenol **7** y pinendiol **7b** en proporción 1:1.

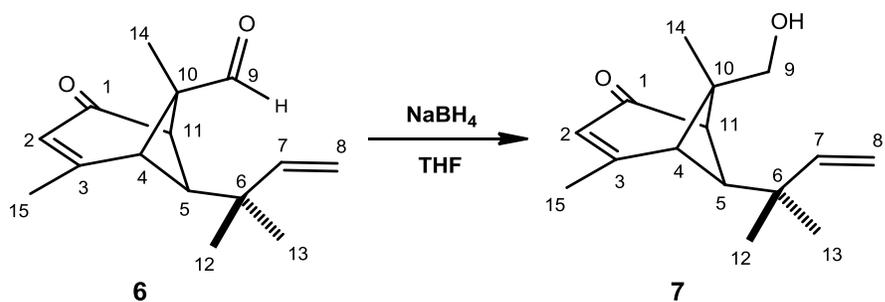
Ensayo 3



A una mezcla de 197 mg de **6** en 3 mL de MeOH, se le agregaron 19.7 mg de NaBH_4 (0.3 eq.), se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por 10 min. Posteriormente, se adicionó hielo para inactivar el NaBH_4 y se eliminó el MeOH en rotavapor. Se extrajo con 100 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. El producto fue un aceite denso amarillo pálido, correspondiente al pinenol **7** mayoritariamente.

Ensayo 4.

Reducción selectiva y condiciones óptimas de reacción para la obtención del pinenol **7**.

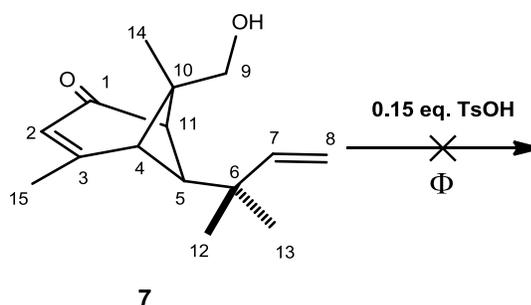


Se disolvieron 500 mg de **6** en 3 mL de THF seco y se le adicionaron 50 mg de NaBH_4 (0.3 eq.) y se mantuvo en agitación constante por 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente se evaporó el THF con corriente de nitrógeno, se adicionan dos gotas de agua y se extrajo con 100 mL de AcOEt, se lavó dos veces con agua, se eliminó la humedad sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, generando el pinenol **7** que cristalizó en AcOEt

dando 449 mg en forma de placas incoloras con punto de fusión 123 °C con un rendimiento de 89%. RMN: Tabla 1.

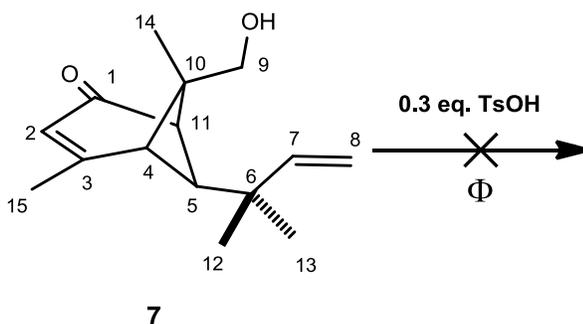
Tratamiento del pinenol 7 con ácido *p*-toluensulfónico en las condiciones reportadas.^{9,10}

Ensayo 1



A una solución de 63.7 mg de pinenol **7** en 3 mL de benceno se le adicionaron 6.3 mg de *p*-TsOH después se dejó bajo reflujo durante una hora empleando una trampa de Dean-Stark, transcurrido el tiempo de reacción se vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 100 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose un aceite denso amarillo correspondiente a la materia prima.

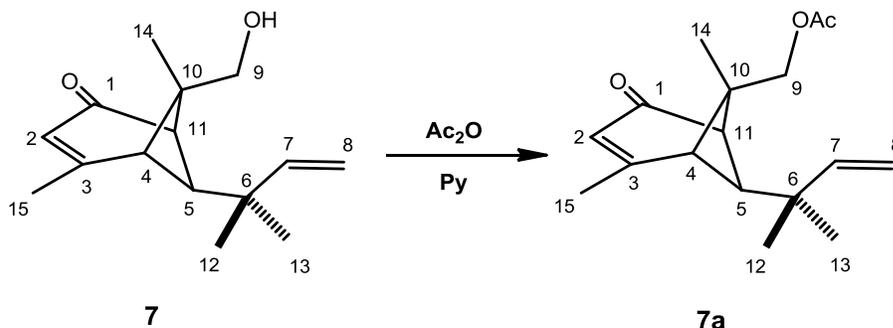
Ensayo 2



A una solución de 60 mg de pinenol **7** en 3 mL de benceno se adicionaron 12 mg de *p*-TsOH, después se sometió bajo reflujo durante 1 h empleando una trampa de Dean-Stark. Transcurrido el tiempo de reacción se

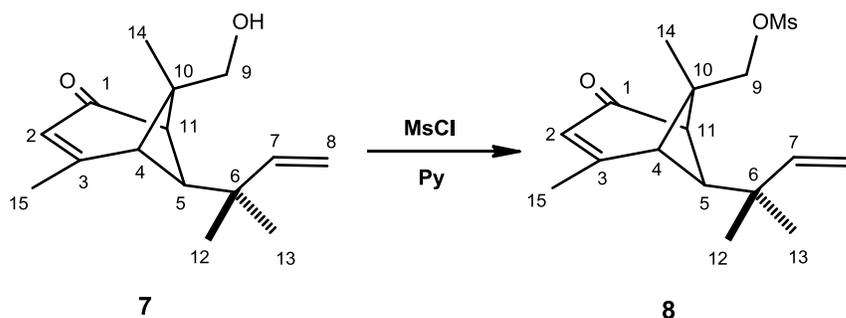
vertió en un embudo de separación con hielo y se extrajo con 100 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó dos veces con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, el residuo fue un aceite denso amarillo correspondiente a la materia prima. De la misma manera, se realizó la reacción a un tiempo de 20 h dando el mismo resultado.

Preparación del acetato de pinenol **7a**.



A una solución de 62 mg de **7** disueltos en 3 mL de piridina, se adicionó 1 mL de Ac_2O (30 eq.) sentando en baño de vapor durante 2 h. Posteriormente, se vertió a un embudo de separación con hielo y se extrajo con AcOEt, lavando tres veces con solución de HCl al 10%, tres veces con agua, tres veces con solución saturada de NaHCO_3 y tres veces más con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó bajo presión reducida, obteniéndose 50 mg del acetato de pinenol **7a** como un aceite denso incoloro correspondiente al 68% de rendimiento. RMN: Tabla 2.

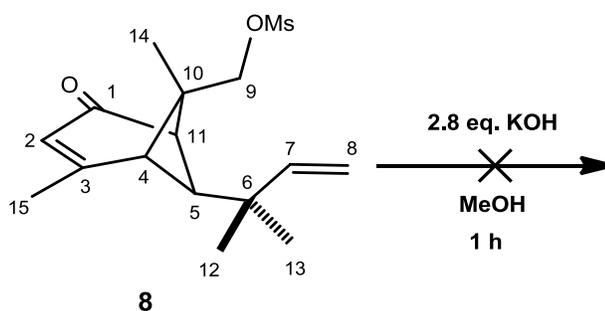
Preparación del mesilato de pinenol **8**.



A 200 mg de pinenol **7** se le agregaron 1.5 mL de piridina y 0.5 mL de MsCl (7.6 eq.), la mezcla se dejó reaccionar 24 h a 4 °C. Trascurrido este tiempo se extrajo con AcOEt en un embudo de separación, la fase orgánica se lavó dos veces con solución de HCl al 10%, dos veces con agua, dos veces con solución saturada de NaHCO₃ y finalmente dos veces con agua. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. El producto tuvo un peso de 150 mg correspondiente al mesilato de pinenol **8** equivalente a un 56% de rendimiento como un aceite denso amarillo.

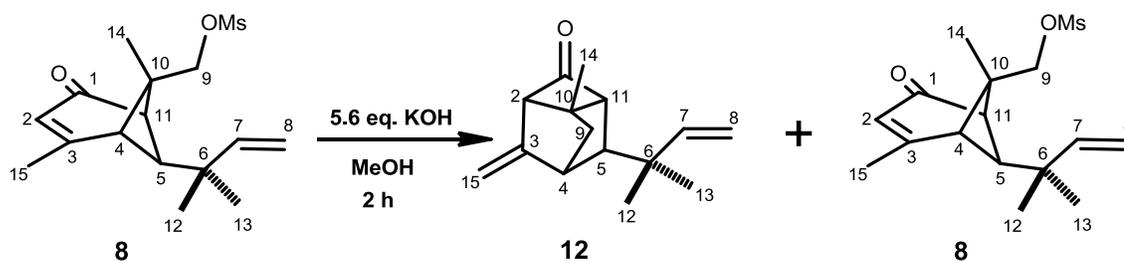
Búsqueda de condiciones en medio alcalino para promover el reordenamiento del mesilato de pinenol **8**.

Ensayo 1



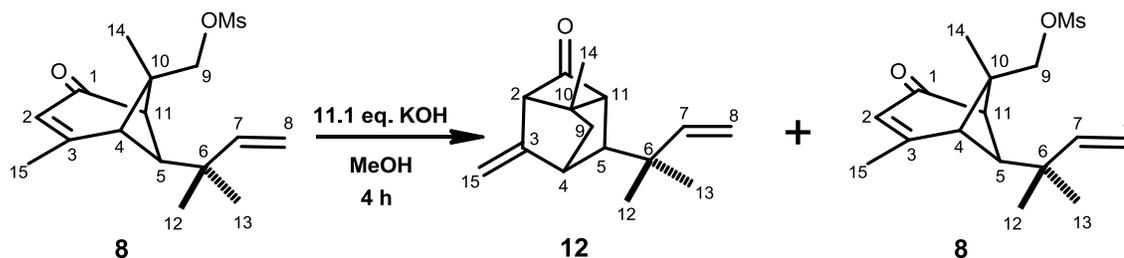
Se disolvieron 150 mg del mesilato de pinenol **8** en 3 mL de MeOH, se adicionaron 75 mg de KOH (2.8 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua y se dejó bajo reflujo durante 1 h. Una vez transcurrido este tiempo se extrajo con AcOEt, se realizaron tres lavados con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor. El residuo obtenido correspondió a la materia prima.

Ensayo 2

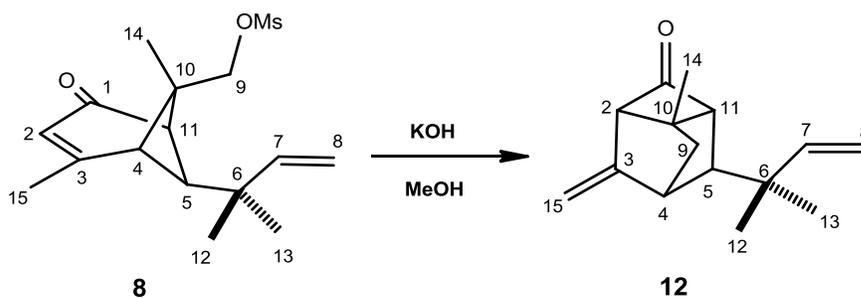


Se disolvieron 80 mg del mesilato de pinenol **8** en 3 mL de MeOH, se adicionaron 80 mg de KOH (5.6 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua y se sometió bajo reflujo durante 2 h. Una vez transcurrido este tiempo, se extrajo con AcOEt, se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose una mezcla de **8** y **12** en proporción 20:1, respectivamente.

Ensayo 3



A una mezcla de 80 mg del mesilato de pinenol **7** y 3 mL de MeOH, se agregaron 160 mg de KOH (11.1 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua y se dejó bajo reflujo durante 4 h. Una vez transcurrido este tiempo, se extrajo con AcOEt, se le realizaron tres lavados con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró en rotavapor, obteniéndose una mezcla de **8** y **12** en proporción 1:1.

Condiciones alcalinas óptimas para la obtención del triciclo 12.

Una solución de 54.4 mg del mesilato de pinenol **8** en 3 mL de MeOH, se adicionaron 326 mg de KOH (30.7 eq.) disueltos en la mínima cantidad de agua manteniéndose bajo reflujo durante 4 h. Una vez transcurrido este tiempo, se extrajo con AcOEt, se lavó tres veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, para después filtrar y evaporar bajo presión reducida, obteniéndose un aceite denso amarillo compuesto de una mezcla de productos de reacción, la cual se purificó por columna cromatográfica. En las fracciones eluidas de Hexano-AcOEt 19:1 se obtuvieron 30 mg de un residuo incoloro de aspecto denso correspondiente al triciclo **12** (82% de rendimiento). RMN: Tabla 2.

ANEXOS

TABLAS DE DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS

Tabla 1. Longipinendiolona **1**, Monotosilato de diol **1a**, Pinaldehído **6**, Pinenol **7**.

Tabla 2. Acetato de pinenol **7a**, Pinendiol **7b**, Mesilato de pinenol **8**, Triciclo **12**.

RMN-¹H a 400 MHz y ¹³C a 100 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna.

ESPECTROS DE RMN E IR.

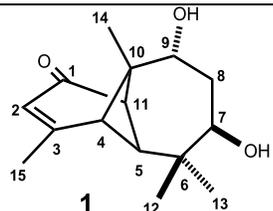
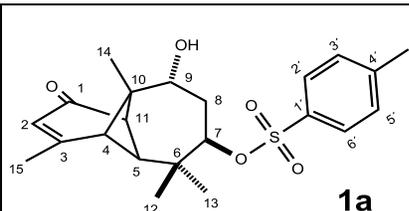
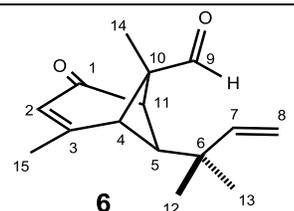
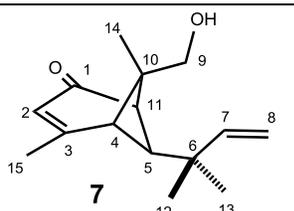
| PSN H/C |  | |  | |  | |  | |
|-----------------------------|---|-----------------------|--|-----------------------|---|-----------------------|---|-----------------------|
| | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ |
| 1 | | 204.1 | | 203.4 | | 202.0 | | 204.2 |
| 2 | 5.78 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 122.7 | 5.76 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 122.5 | 5.86 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 123.6 | 5.79 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 123.0 |
| 3 | | 171.3 | | 170.8 | | 171.1 | | 172.6 |
| 4 | 2.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 48.8 | 2.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H) | 48.5 | 3.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) | 47.1 | 2.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 48.9 |
| 5 | 2.28 (s, 1H) | 66.4 | 2.18 (s, 1H) | 65.3 | 2.36 (s, 1H) | 67.9 | 2.53 (s, 1H) | 67.3 |
| 6 | | 38.2 | | 37.9 | | 37.1 | | 37.9 |
| 7 | 3.93 (dd, $J = 12.0, 1.7$ Hz, 1H) | 69.5 | 4.69 (dd, $J = 12.0, 1.6$ Hz, 1H) | 81.8 | 5.65 (dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, 1H) | 146.3 | 6.10 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H) | 146.8 |
| 8α | 2.26 (ddd, $J = 14.8, 12.5, 3.5$ Hz, 1H) | 38.8 | 2.36 (ddd, $J = 14.6, 12.0, 2.7$ Hz, 1H) | 36.2 | 5.12 (dd, $J = 10.7, 1.1$ Hz, 1H) | 114.3 | 5.11 (dd, $J = 10.8, 0.9$ Hz, 1H) | 110.9 |
| 8β | 1.91 (ddd, $J = 14.8, 1.7, 3.5$ Hz, 1H) | | 2.23 (ddd, $J = 14.6, 4.2, 1.6$ Hz, 1H) | | 5.00 (dd, $J = 17.6, 1.1$ Hz, 1H) | | 5.04 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H) | |
| 9 | 3.86 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H) | 73.7 | 3.87 (s, 1H) | 72.3 | 9.64 (s, 1H) | 202.2 | 3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | 66.7 |
| 9' | | | | | | | 3.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | |
| 10 | | 57.2 | | 57.1 | | 62.1 | | 54.7 |
| 11 | 3.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 52.6 | 2.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H) | 52.5 | 3.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) | 54.8 | 2.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 55.5 |
| 12 | 0.95 (s, 3H) | 17.6 | 0.96 (s, 3H) | 18.3 | 1.04 (s, 3H) | 27.0 | 1.15 (s, 3H) | 28.7 |
| 13 | 0.98 (s, 3H) | 26.4 | 0.57 (s, 3H) | 25.6 | 0.98 (s, 3H) | 27.2 | 1.08 (s, 3H) | 29.7 |
| 14 | 1.10 (s, 3H) | 21.9 | 1.09 (s, 3H) | 21.6 | 0.96 (s, 3H) | 17.5 | 1.02 (s, 3H) | 20.3 |
| 15 | 2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.4 | 2.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.2 | 2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.1 | 2.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.2 |
| Me (Ts) | | | 2.45 (s, 3H) | 21.5 | | | | |
| 2',6' | | | 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) | 128.0 | | | | |
| 3',5' | | | 7.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) | 129.7 | | | | |

Tabla 1

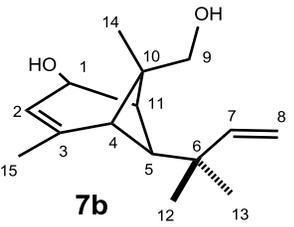
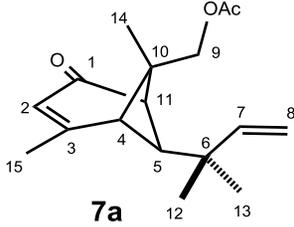
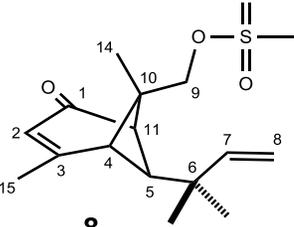
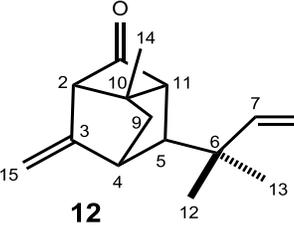
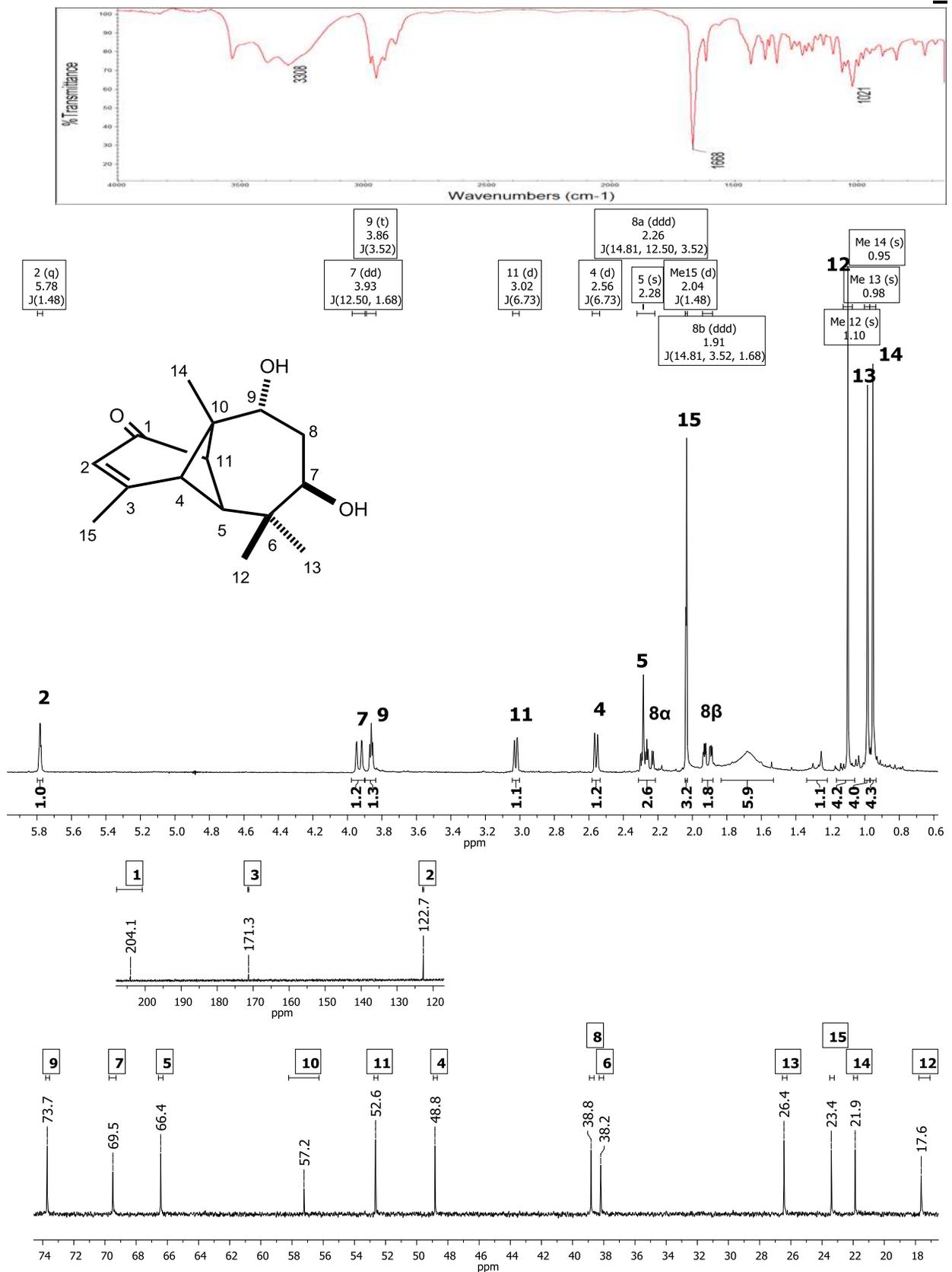
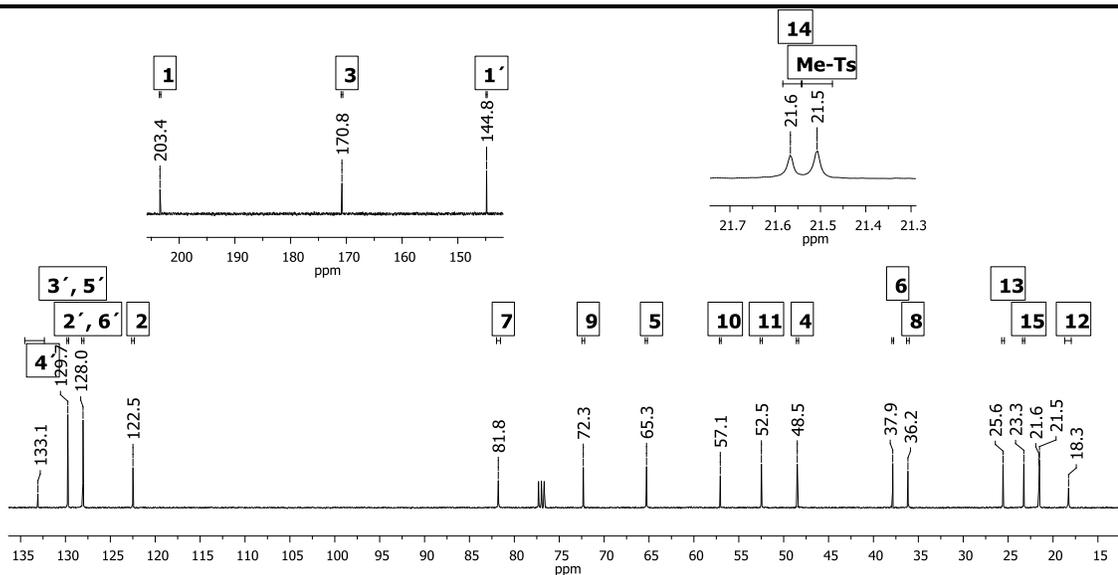
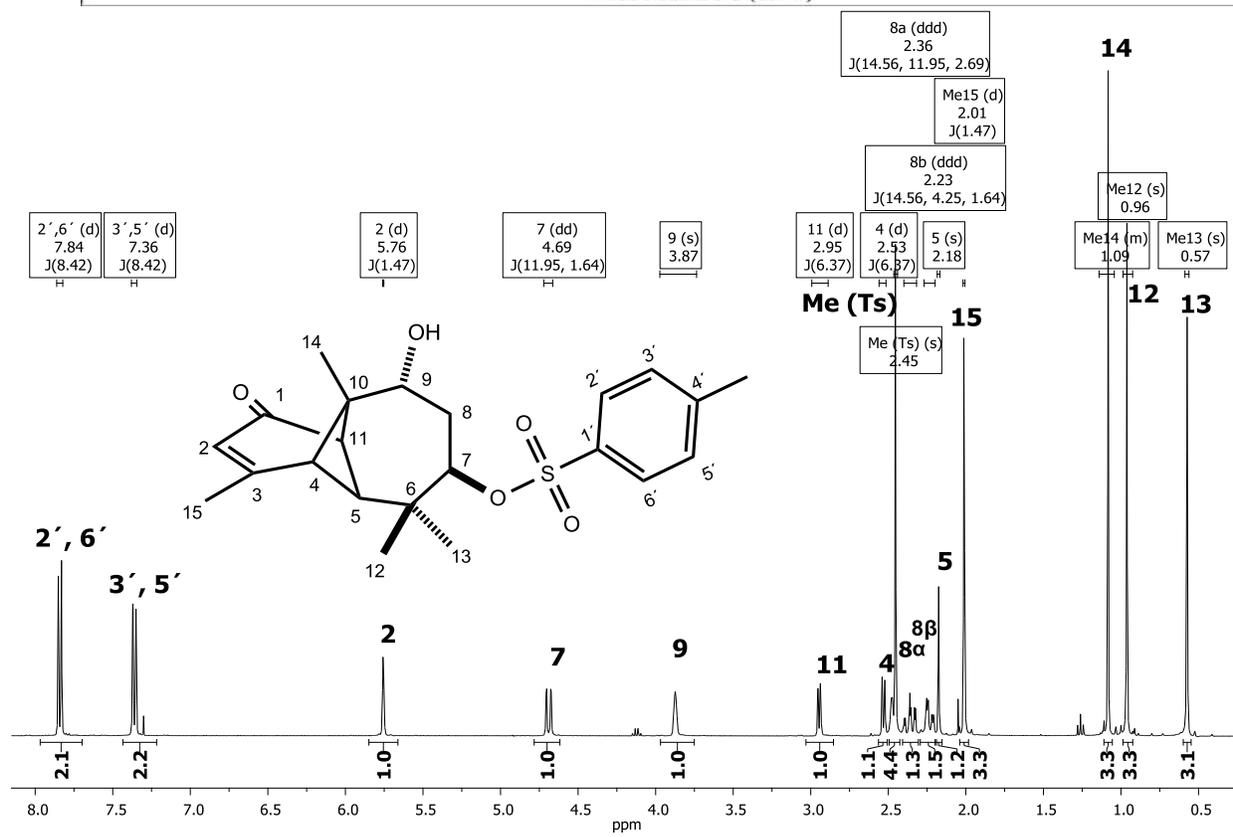
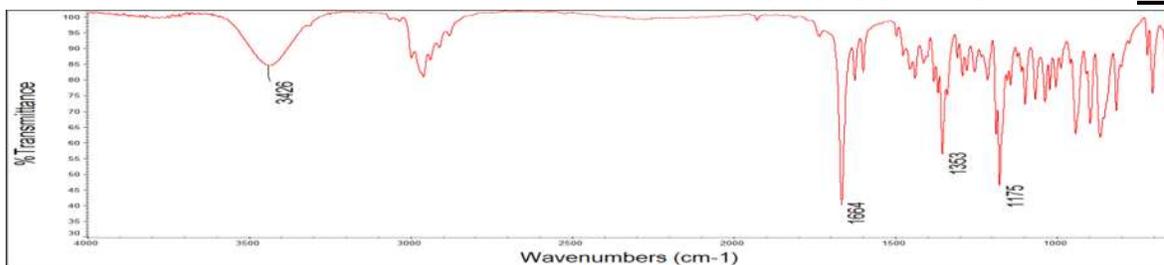
| PSN H/C |  | |  | |  | |  | |
|-------------|---|-----------------------|--|-----------------------|---|-----------------------|---|-----------------------|
| | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ | $\delta^1\text{H}$ | $\delta^{13}\text{C}$ |
| 1 | 4.47 (s, 1H) | 75.5 | | 203.7 | | 202.7 | | 212.9 |
| 2 | 5.39 (dq, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H) | 120.8 | 5.81 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 122.9 | 5.82 (q, $J = 1.5$ Hz, 1H) | 123.0 | 2.85 (s, 1H) | 53.5 |
| 3 | | 150.0 | | 170.8 | | 172.0 | | 147.1 |
| 4 | 2.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H) | 45.6 | 2.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 49.1 | 2.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) | 48.4 | 2.76 – 2.70 (s, 2H) | 51.5 |
| 5 | 1.80 (s, 1H) | 62.6 | 2.54 (s, 1H) | 67.3 | 2.57 (s, 1H) | 67.4 | 1.85 (s, 1H) | 57.1 |
| 6 | | 37.1 | | 37.8 | | 37.9 | | 48.0 |
| 7 | 6.08 (dd, $J = 17.6, 10.7$ Hz, 1H) | 147.8 | δ 5.98 (dd, $J = 17.6, 10.5$ Hz, 1H) | 145.6 | 6.06 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H) | 145.9 | 5.75 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H) | 146.3 |
| 8 | 5.05 (dd, $J = 10.7, 1.2$ Hz, 1H) | 110.0 | 5.02 (dd, $J = 17.6, 0.7$ Hz, 1H) | 111.4 | 5.16 - 5.10 (m, 1H) | 112.0 | 4.99 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H) | 111.8 |
| 8' | 4.98 (dd, $J = 17.6, 1.2$ Hz, 1H) | | 4.99 (dd, $J = 10.5, 0.7$ Hz, 1H) | | 5.16 - 5.10 (m, 1H) | | 4.95 (dd, $J = 17.4, 1.2$ Hz, 1H) | |
| 9 | 3.83 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | 68.1 | 4.41 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | 69.1 | 4.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H) | 73.9 | 2.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H) | 39.6 |
| 9' | 3.71 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | | 4.27 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H) | | 4.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H) | | 1.43 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H) | |
| 10 | | 42.0 | | 51.7 | | 51.5 | | 38.9 |
| 11 | 2.50 (ddd, $J = 6.2, 3.2, 1.6$ Hz, 1H) | 45.7 | 3.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) | 55.5 | 3.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) | 55.2 | 2.76 – 2.70 (s, 2H) | 61.7 |
| 12 | 1.07 (s, 3H) | 29.6 | 0.98 (s, 3H) | 20.5 | 1.16 (s, 3H) | 28.4 | 1.07 (s, 3H) | 25.5 |
| 13 | 1.04 (s, 3H) | 28.9 | 1.06 (s, 3H) | 29.8 | 1.08 (s, 3H) | 29.5 | 1.04 (s, 3H) | 27.6 |
| 14 | 1.13 (s, 3H) | 20.6 | 1.14 (s, 3H) | 28.2 | 1.06 (s, 3H) | 20.0 | 1.39 (s, 3H) | 15.6 |
| 15 α | 1.77 (t, $J = 1.6$ Hz, 3H) | 22.3 | 2.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.2 | 2.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H) | 23.1 | 4.66 (s, 1H) | 100.5 |
| 15 β | | | | | | | 4.62 (s, 1H) | |
| Me (Ms) | | | | | 3.02 (s, 3H) | 37.4 | | |
| Me (Ac) | | | 2.08 (s, 3H) | 20.7 | | | | |
| Ac | | | | 172.0 | | | | |

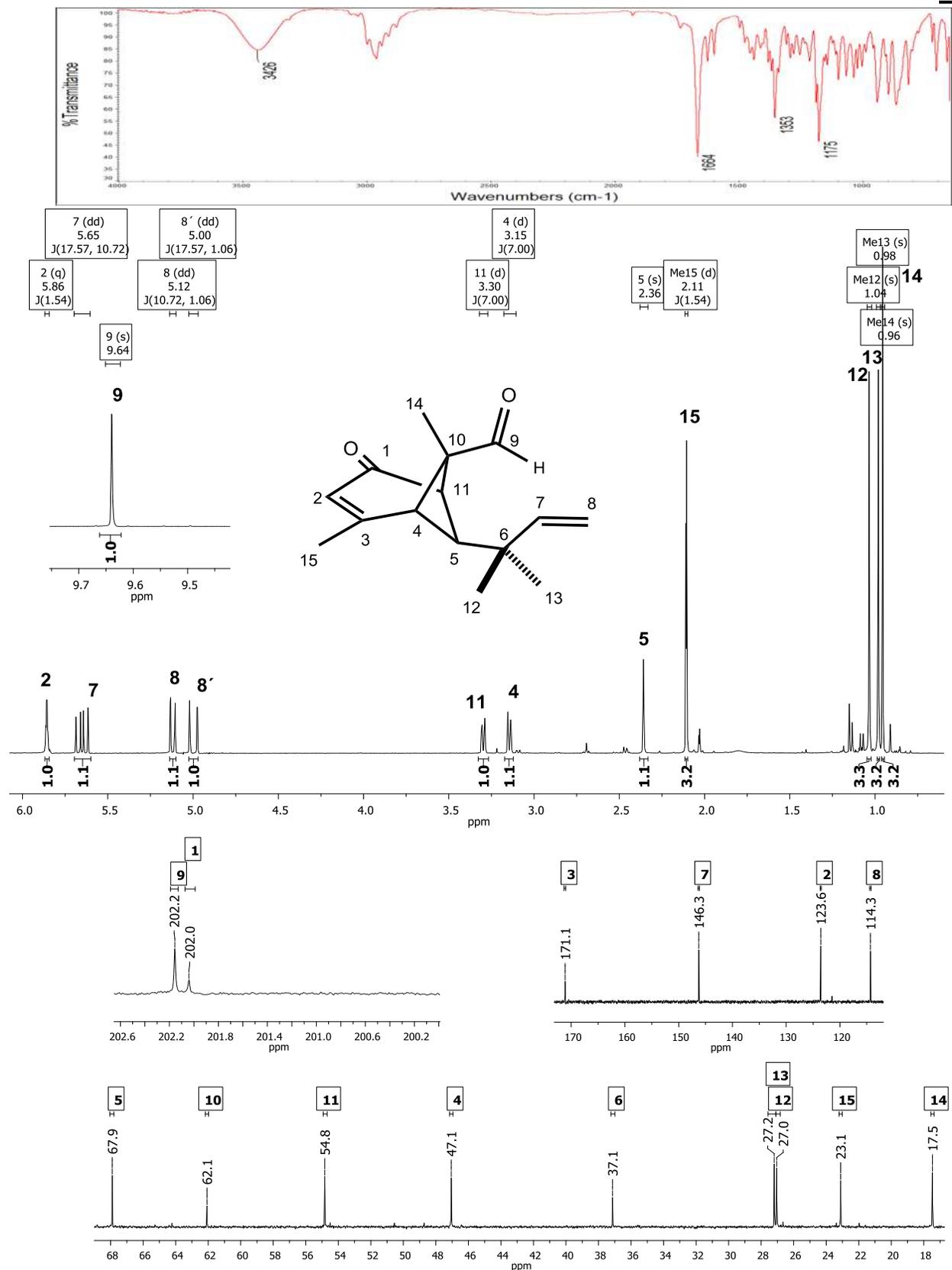
Tabla 2

LONGIPINENDIOLONA 1

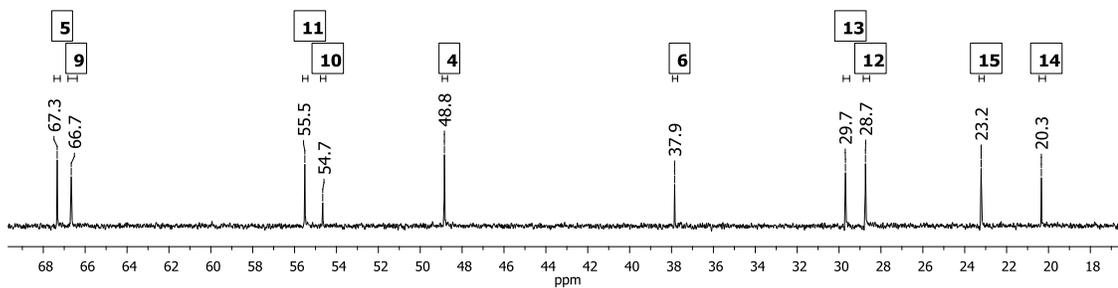
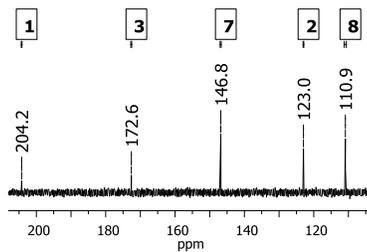
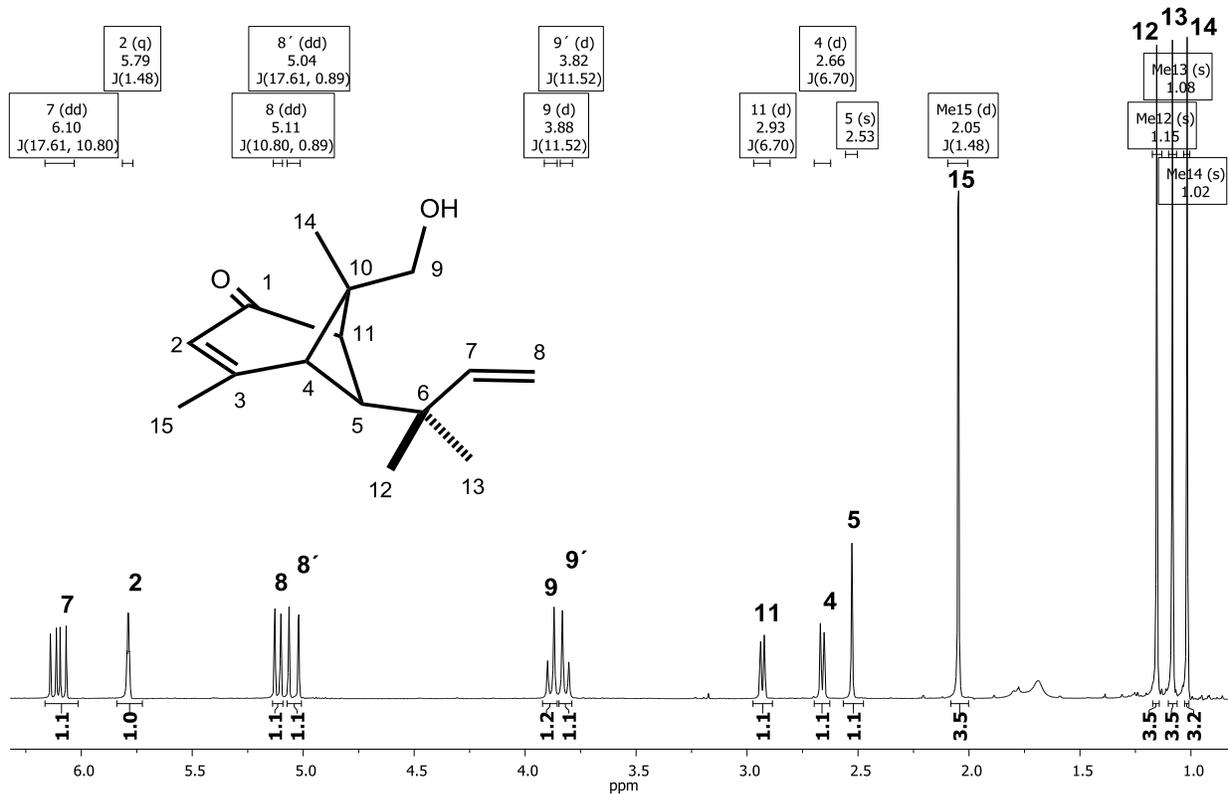
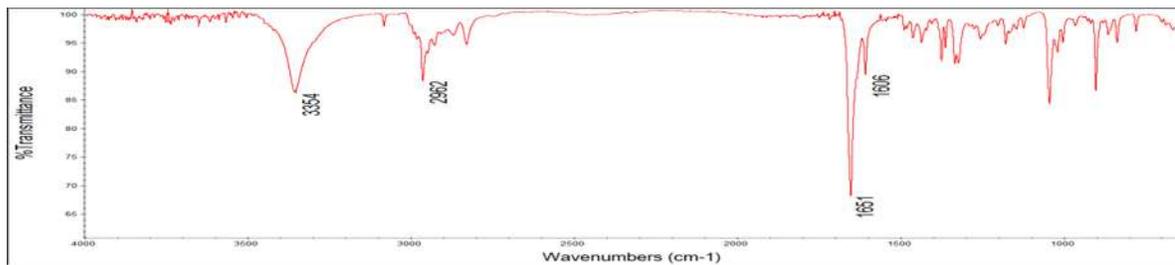


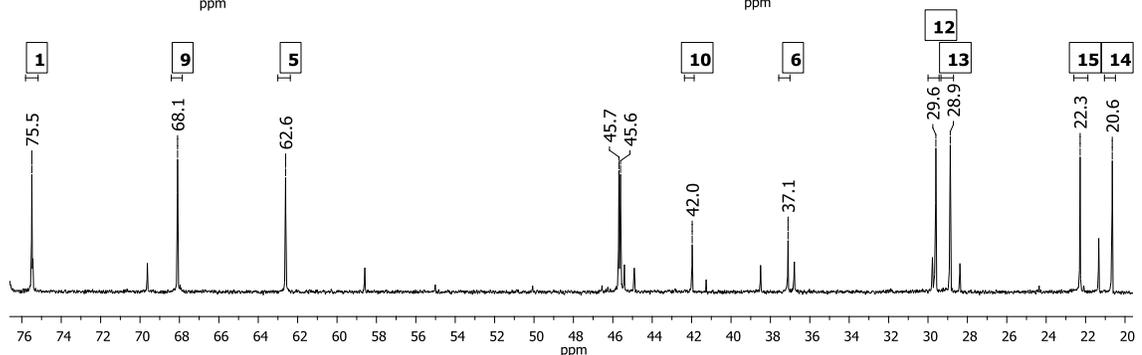
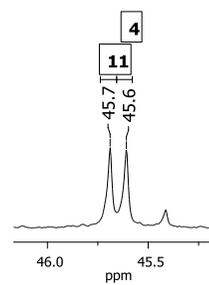
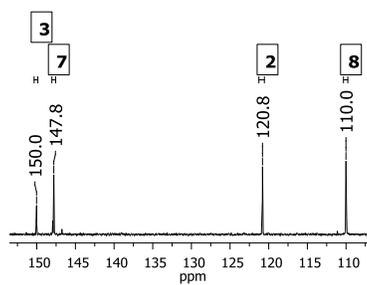
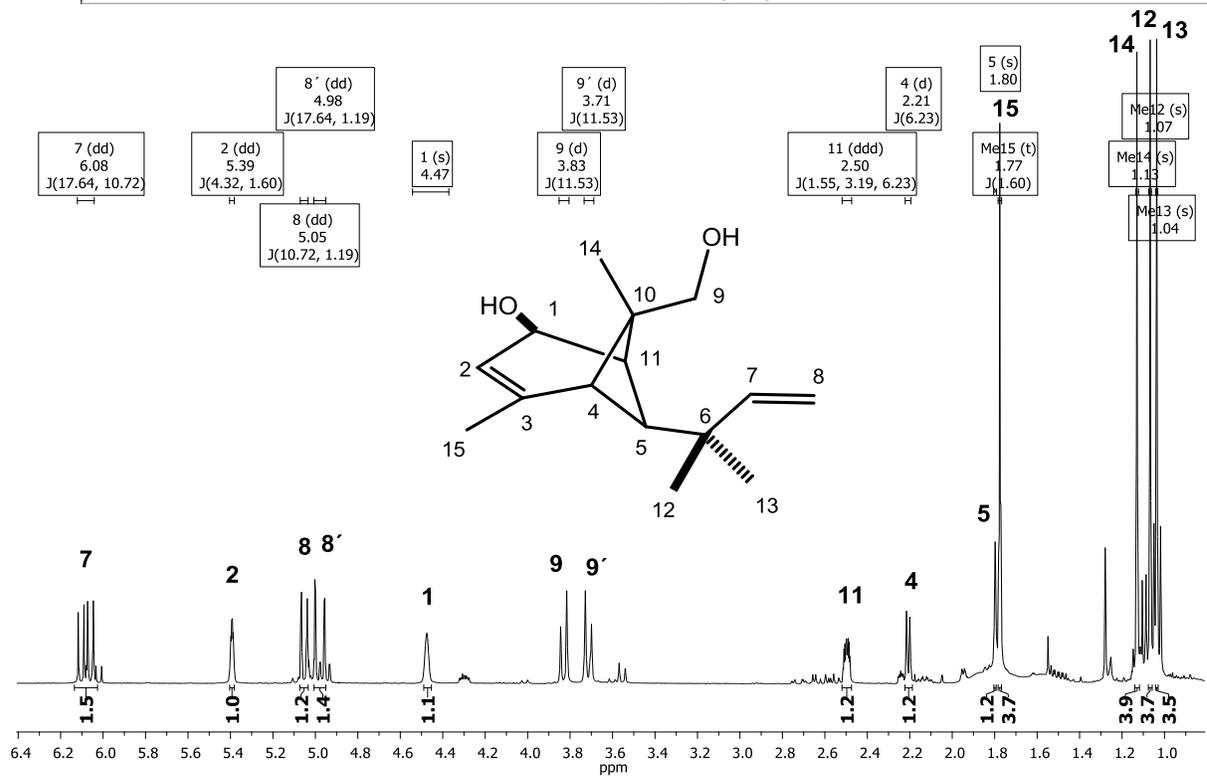
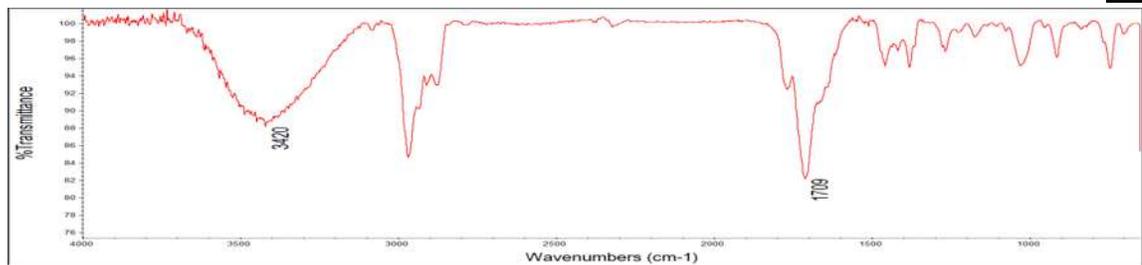
MONOTOSILATO DE DIOL **1a**

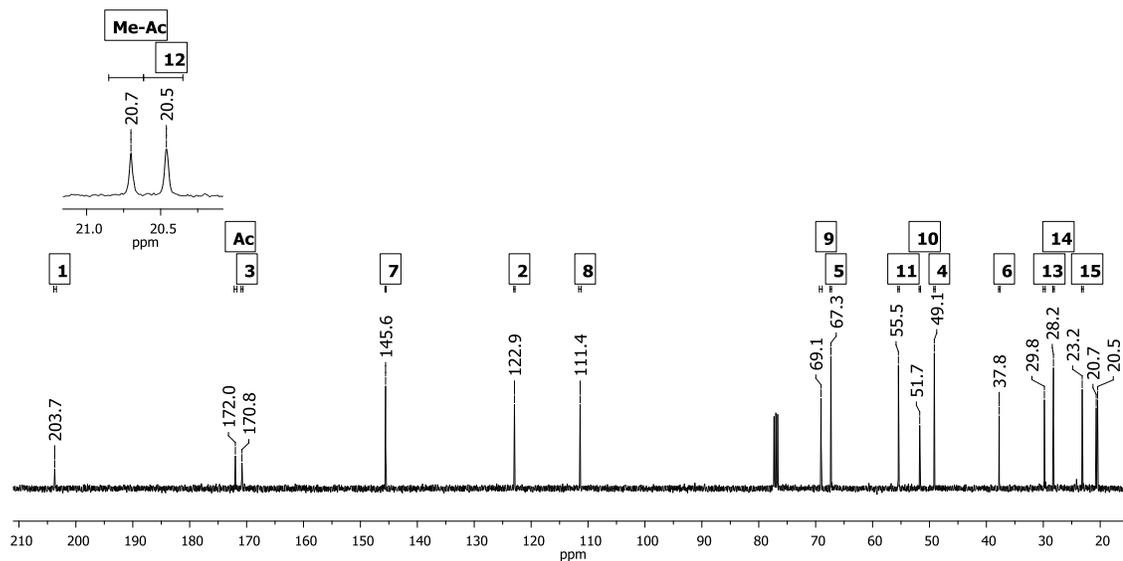
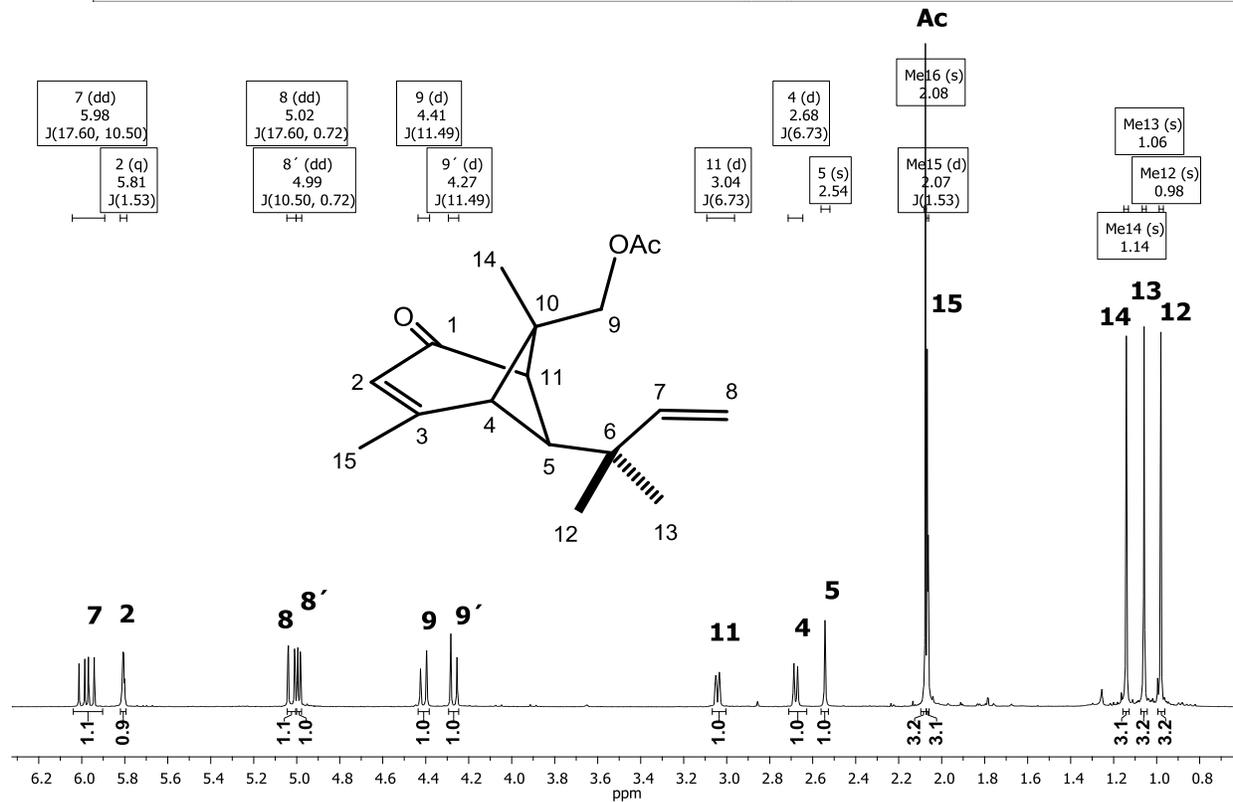
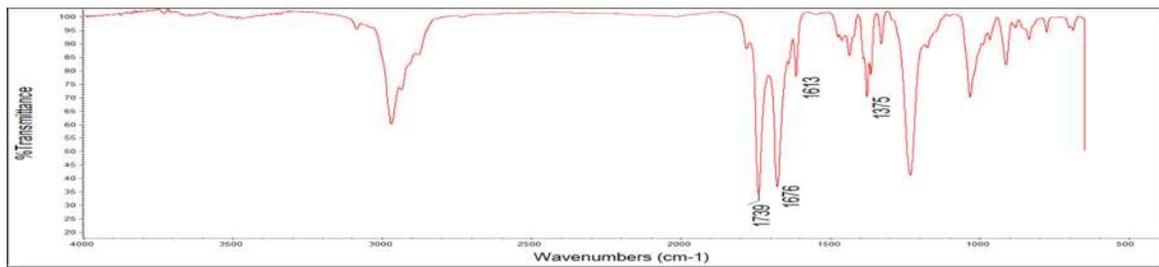
ALDEHÍDO 6



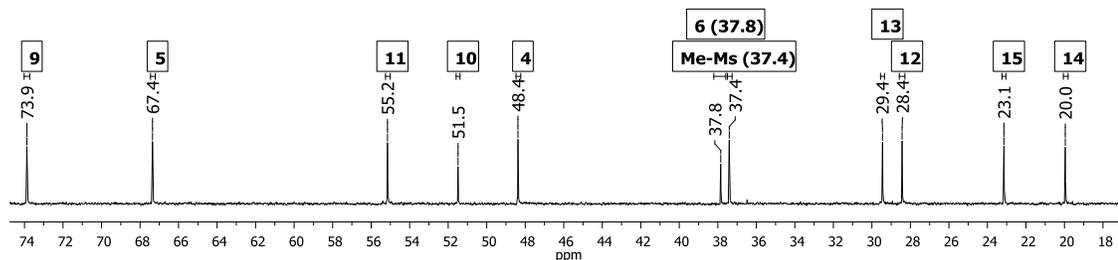
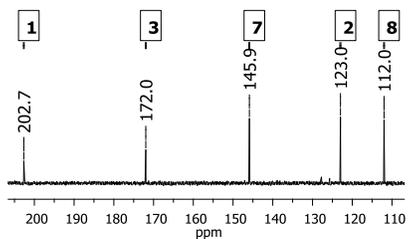
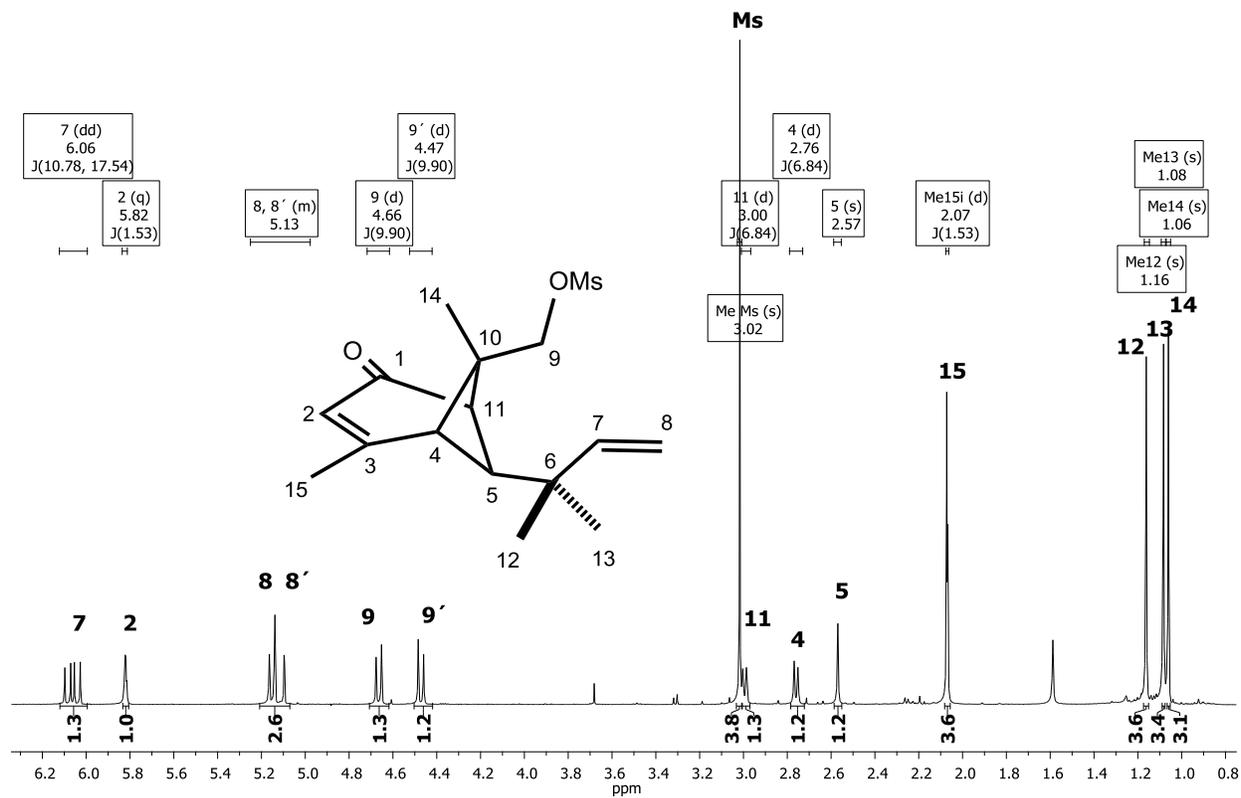
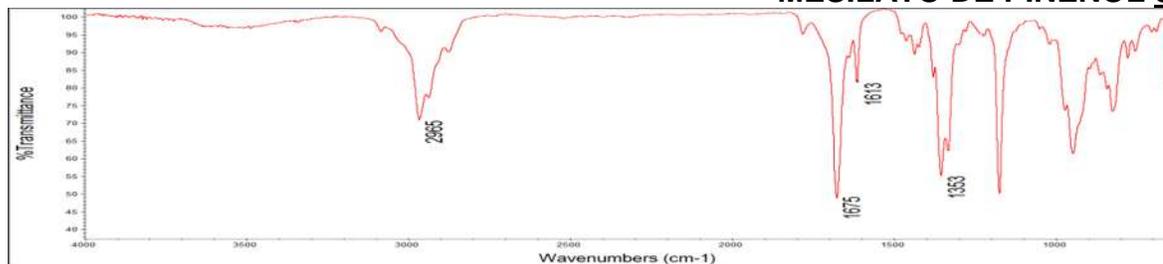
PINENOL 7



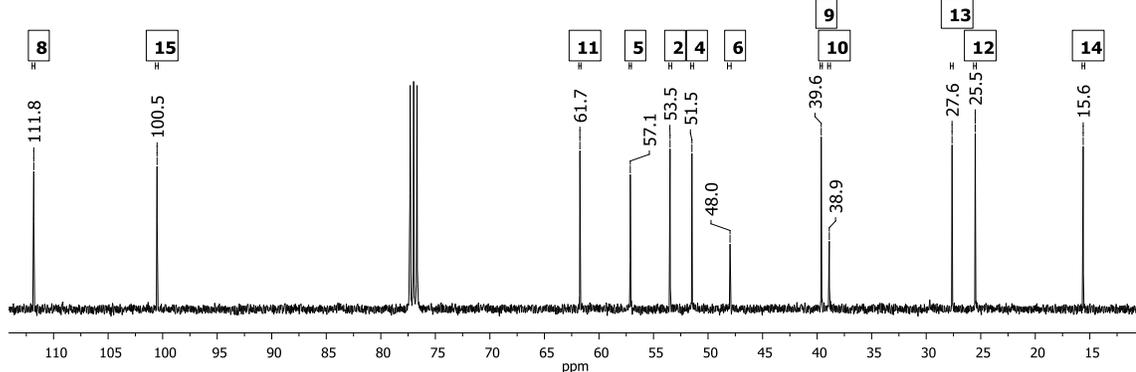
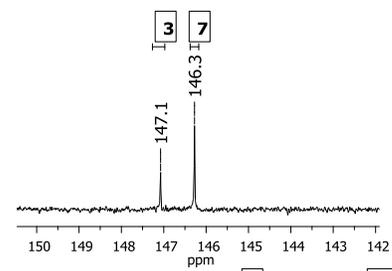
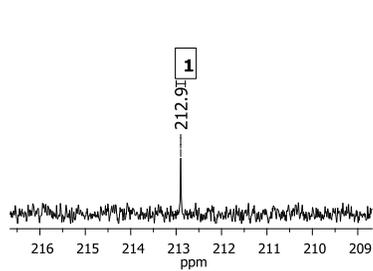
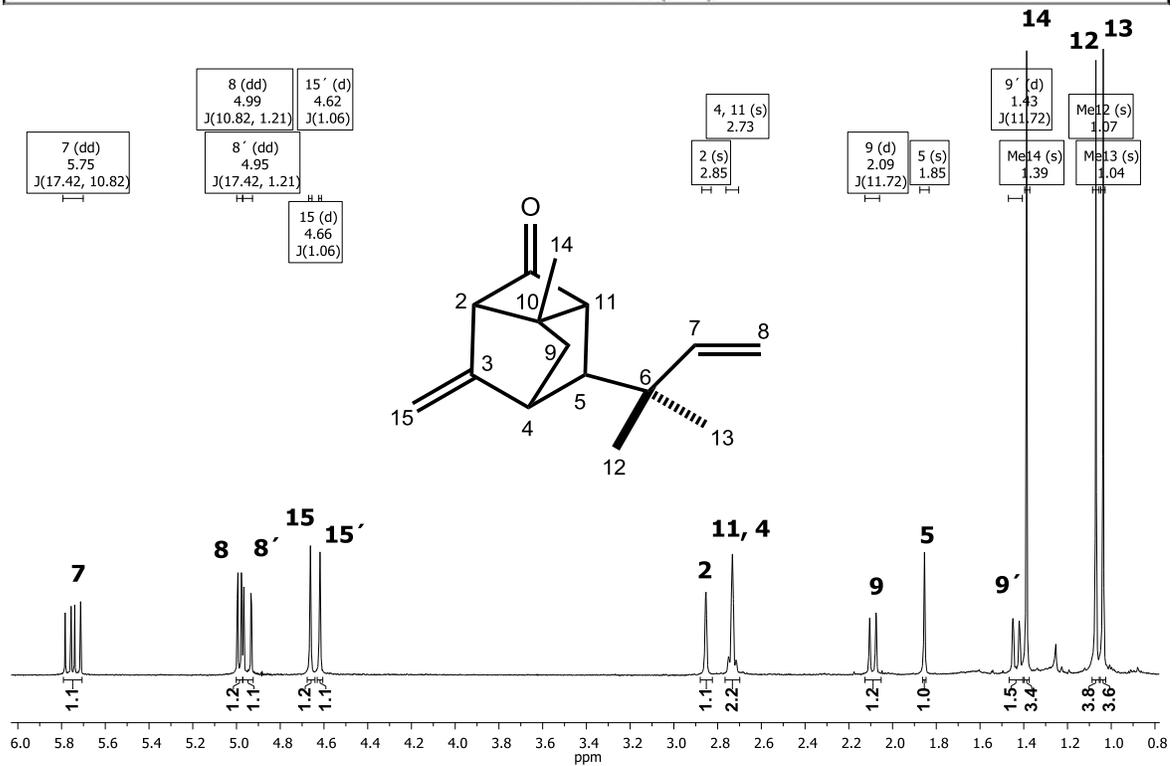
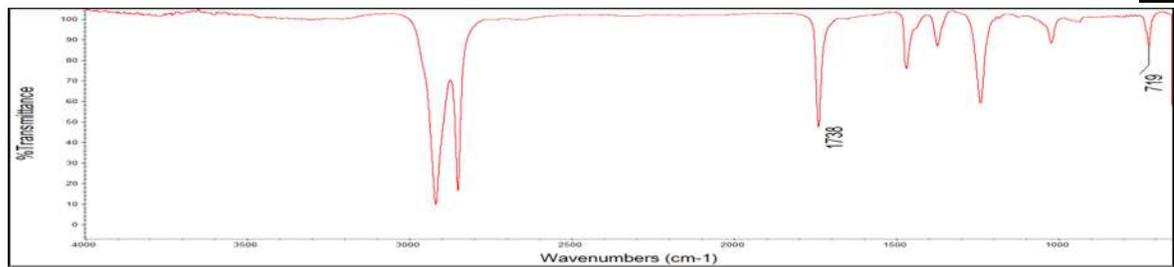
PINENDIOL **7b**

ACETATO DE PINENOL **7a**.

MESILATO DE PINENOL 8



TRICICLO 12



BIBLIOGRAFÍA

1. "Medicinal Natural Products". Paul M. Dewick. Third Edition. Editorial: Wiley & Sons. Pág.15. **2009**.
2. "Transposiciones Moleculares de Ésteres Mesílicos de longipinandiolas". Gerardo Morán López. Tesis de Maestría. IIQB-UMSNH. **2012**.
3. "Nuevos Derivados del Sesquiterpeno Tetracíclico y su apertura con Ácido *p*-toluensulfónico". Julio Cesar Ontiveros Rodríguez. Tesis de Licenciatura. FQFB, UMSNH. **2012**.
4. "Natural Products a Laboratory Guide". Raphael Ikan. *Academic Press*. Second Edition. Pág. 191-193. **1991**.
5. "Textbook of Organic Chemistry". Richter G. H., 2nd ed. Editorial: John Wiley & Sons. New York. pp. 663-666. **1945**.
6. "Molecular Rearrangements in the Longipinene Series". Luisa U. Román, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Rosa María Domínguez-López, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1992**, 55, 577-588.
7. "Preparation of a new longipinane derivative from *Stevia serrata*". Luisa U. Román, Manuel Loeza-Coria, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Eugenio Sánchez-Arreola, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1993**, 56, 1148-1152.
8. "Molecular Rearrangement of Rastevione Mesylate into Arteagane Derivatives". Luisa U. Román. L. Gerardo Zepeda, N. Rebeca Morales, Juan D. Hernández. Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1995**, 58, 1808-1816.

9. "Mechanistic Studies of the Longipinane to Arteagane Rearrangement". Luisa U. Román, L. Gerardo Zepeda, N. Rebeca Morales, Salvador Flores, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Natural Products*. **1996**, 59, 391-395.
10. "Organic Chemistry". T. W. Graham Solomons. John Wiley and Sons, Inc. Fifth edition. Chapter 10, Alcohols and Ethers. **1992**.
11. "Reordenamientos Moleculares en Derivados de Longipineno", Carlos M. Cerda-García-Rojas. Tesis doctoral. CINVESTAV-IPN. **1992**.
12. "Química Orgánica". Weininger Stermitz. Editorial Reverté, S. A. pp. 448-449. **1988**.
13. "Structural and Stereochemical Studies of Naturally Occurring Longipinene Derivatives". Luisa U. Román, Rosa E. del Río, Juan D. Hernández, Carlos M. Cerda, Daniel Cervantes, Raúl Castañeda, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Organic Chemistry*. **1985**, 50, 3965-3972.
14. "Wagner-Meerwein Rearrangements of Longipinene Derivatives". Luisa U. Román, Juan D. Hernández, Rosa E. Del Río, M. Alvina Bucio, Carlos M. Cerda-García-Rojas, Pedro Joseph-Nathan. *Journal of Organic Chemistry*. **1991**, 56, 1938.